

Institut für Veterinärpharmakologie und –toxikologie
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich
Direktor: Prof. Dr. F. R. Althaus

Arbeit unter der Leitung von Dr. D. Demuth

**Klinisch-pharmakologische Evaluation der Wirkstoffe gegen Epilepsie und ihre
Einbindung in ein computergestütztes Therapie-Entscheidungshilfe-System**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von
Ruth Peter
Tierärztin
von Wettswil am Albis (ZH)

genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. F. R. Althaus, Referent
PD Dr. F. Steffen, Korreferent

Zürich 2014

Zentralstelle der Studentenschaft

1	ZUSAMMENFASSUNG	5
2	EINLEITUNG	6
2.1	Gesamtprojekt CliniPharm/CliniTox.....	6
2.1.1	Das Tierarzneimittelkompendium	6
2.1.2	Die Wirkstoffdatenbank	7
2.1.3	CliniTox (Giftpflanzen- und Giftsubstanzdatenbank)	7
2.1.4	Programm zur Simulation des Wirkspiegelverlaufes	7
2.1.5	Phytoarzneimitteldatenbank	8
2.2	Zielsetzung der Dissertation.....	9
3	INFORMATIONSTECHNOLOGIE	10
3.1	Systemumgebung.....	10
3.2	Software.....	10
3.3	Literaturdatenbanken	10
4	METHODEN DER DATENVERARBEITUNG	11
4.1	Auswahlkriterien der Wirkstoffe.....	11
4.2	Datenerhebung	11
4.3	Extraktion und Evaluation der Daten	11
4.4	Aufbau der Literaturdatenbank	12
4.5	Dateneingabe und Formatierung.....	12
4.6	Eingabe von Dosierungsempfehlungen	18
4.7	Eingabe therapeutischer Anwendungsmöglichkeiten.....	19
4.8	Multiparametrische Suchfunktionen	19
5	EINTEILUNG DER ANTIKONVULSIV WIRKENDEN SUBSTANZEN	20
5.1	Natriumkanal-Blocker.....	20
5.2	Calciumkanal-Blocker	20
5.3	Verstärker der GABA-Wirkung	20
5.4	Glutamatrezeptor-Antagonisten	21
5.5	Wirkung am synaptischen Vesikelprotein 2A	21
5.6	Bromide	21
6	BUTYROPHENONE	21
7	WIRKSTOFFGRUNDLAGEN	22
7.1	Phenytoin	22

7.2	Carbamazepin	24
7.3	Lamotrigin	25
7.4	Zonisamid.....	26
7.5	Topiramat	28
7.6	Pregabalin	29
7.7	Ethosuximid	30
7.8	Phenobarbital.....	31
7.9	Primidon	34
7.10	Clorazepat	36
7.11	Lorazepam.....	38
7.12	Felbamat	40
7.13	Imepitoin.....	41
7.14	Levetiracetam.....	42
7.15	Kalium- und Natriumbromid	44
7.16	Haloperidol	47
8	RESULTATE.....	50
8.1	Anwendung der Wirkstoffdatenbank	50
8.1.1	Suche mittels direkter Eingabe des Wirkstoffnamens	51
8.1.2	Suche mittels alphabetischer Wirkstoffliste	52
8.1.3	Suche mittels Wirkstoffklasse.....	52
8.1.4	Multiparametrische Suche.....	54
8.2	Anwendungsbeispiele	58
8.2.1	Fall 1	58
8.2.2	Fall 2	60
9	DISKUSSION.....	64
9.1	CliniPharm/CliniTox.....	64
9.2	Zielpublikum.....	64
9.3	Vorteile von CliniPharm/CliniTox	64
10	GLOSSAR	65
11	LITERATURVERZEICHNIS (WIRKSTOFFGRUNDLAGEN).....	67
	DANKESADRESSEN	72
12	LEBENS LAUF	73

1 Zusammenfassung

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um einen Teil des Gesamtprojektes CliniPharm/CliniTox. Dieses wurde im Jahre 1988 am Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie herausgebracht, mit dem Ziel ein computergestütztes Informations- und Beratungssystem zur Pharmakotherapie und Toxikologie in der veterinärmedizinischen Praxis zu erstellen. Mit dieser Arbeit wurde die Datenbank um die Substanzklasse der Antiepileptika und ergänzenderweise um das Antidepressivum Haloperidol erweitert.

Diese Dissertation gibt dem praktizierenden Tierarzt die Möglichkeit jederzeit über das Internet unter <http://www.clinipharm.ch> aktuelle fundierte Daten über die Wirkungsweisen und Anwendungsmöglichkeiten von antikonvulsiv wirkenden Substanzen zu erhalten.

Schlüsselwörter: Epilepsie, Antikonvulsiva, Antiepileptika, Veterinärpharmakologie, Tiermedizin

Summary

The present dissertation is part of the CliniPharm/CliniTox program that was launched in 1988 by the Institute of Veterinary Pharmacology and Toxicology of the University of Zurich with the aim to create a computer based data system for the pharmacotherapy and toxicology in the veterinary clinic. With the integration of this thesis the database is extended by the anticonvulsant drugs and the antidepressant haloperidol.

The database is freely accessible on the internet via <http://www.clinipharm.ch> and enables the veterinarian to get the most updated information about these anticonvulsant drugs at any time.

Keywords: Epilepsy, Anticonvulsant drugs, Antiepileptic drugs, Veterinary pharmacology

2 Einleitung

2.1 Gesamtprojekt CliniPharm/CliniTox

CliniPharm/CliniTox ist ein computergestütztes Informationssystem für die Pharmakotherapie und klinische Toxikologie. Das Projekt CliniPharm wurde 1988 im Institut für Veterinärpharmakologie und –toxikologie unter der Leitung von Prof. Dr. F. R. Althaus ins Leben gerufen, mit dem Ziel ein computerunterstütztes Entscheidungshilfesystem für den praktizierenden Tierarzt zu schaffen. Es handelt sich dabei um eine Datenbank, in welche veterinärmedizinisch relevante Daten aus Fachbüchern und Publikationen eingetragen, und laufend erweitert und aktualisiert werden. Über das Internet unter <http://www.vetpharm.uzh.ch> beziehungsweise unter <http://www.clinipharm.ch> sind die Daten jederzeit abrufbar. Im Jahr 1997 wurde das Projekt CliniTox ins Leben gerufen, welches seither toxikologische Informationen unter <http://www.clinitox.ch> zur Verfügung stellt.

Derzeit setzt sich CliniPharm/CliniTox aus folgenden Modulen zusammen:

- Tierarzneimittelkompendium
- Wirkstoffdatenbank
- CliniTox (Giftpflanzen- und Giftsubstanzdatenbank)
- Programm zur Simulation des Wirkspiegelverlaufes
- Phytoarzneidatenbank

2.1.1 Das Tierarzneimittelkompendium

Das Tierarzneimittelkompendium (TAK) der Schweiz enthält die gesamten Fachinformationen aller in der Schweiz registrierten Tierarzneimittel und Immunbiologika, sowie Daten zu weiteren Veterinärprodukten wie Futtermittel, Futterzusätze, Tierpflegemittel, Desinfektionsmittel und Diagnostika, die in der tierärztlichen Praxis zum Einsatz kommen. Das TAK ist im Internet unter <http://www.tierarzneimittel.ch> zu finden und wird in Buchform durch die Gesellschaft Schweizer Tierärzte (GST) vertrieben. Ausserdem ist das Tierarzneimittelkompendium als Mobilgeräteversion (eTAK) erhältlich und ist auf allen relevanten Mobilgeräten verwendbar. An der Herausgabe des TAK sind neben dem Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich auch die Swissmedic (Schweizerisches Heilmittelinstitut) und das Institut für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe (IVI) beteiligt. Durch die Zusammenarbeit dieser drei Institute wird eine ständige Kontrolle und umfassende Übersicht über die Arzneimittelinformationen gewährleistet.

Verschiedene Listen und Suchfunktionen ermöglichen ein einfaches und schnelles Auffinden eines spezifischen Präparates. Die Daten werden laufend auf den aktuellen Stand gebracht (Zinsli 2001; Keller 2002; Jud 2005).

2.1.2 Die Wirkstoffdatenbank

Die Wirkstoffdatenbank dient als Informationsquelle für therapeutische Substanzen, die in der Veterinärmedizin verwendet werden. Die erforderlichen Daten werden aus Fachbüchern und Publikationen entnommen, evaluiert und für den jeweiligen Wirkstoff in folgende Rubriken unterteilt:

- Chemische Eigenschaften
- Pharmakologie
- Pharmakokinetik
- Indikationen
- Dosierungen
- Kontraindikationen
- Unerwünschte Wirkungen
- Toxizität/Überdosierung
- Interaktionen
- Grenzwerte

Mittels speziellen Suchfunktionen und Links kann der Benutzer die gewünschten Daten rasch und gezielt abrufen (Zinsli 2001; Keller 2002; Jud 2005).

2.1.3 CliniTox (Giftpflanzen- und Giftsubstanzdatenbank)

Hier stehen sowohl dem Tierarzt, als auch dem Tierbesitzer Informationen aus der klinischen Toxikologie zur Verfügung. Einerseits sind Daten über Giftsubstanzen, andererseits Informationen über Giftpflanzen abrufbar. Die Daten über toxische Substanzen umfassen sowohl ausführliche Informationen über die allgemeine Toxikologie der betreffenden Substanz als auch über Symptome, Therapie und Diagnosesicherung zu Vergiftungsfällen bei Pferd, Kleintier und Wiederkäuer. Zu jeder Giftsubstanz wird ausserdem ein Fallbeispiel beschrieben.

Eine Giftpflanzendatenbank, in welcher über 200 Giftpflanzen beschrieben werden, ergänzt die Internetseite. Diese enthält veterinärmedizinisch relevante Daten, botanische Informationen, sowie Bilder der einzelnen Pflanzen. Die Pflanzen können nicht nur nach botanischen Merkmalen, sondern auch nach den wissenschaftlichen Namen und den gebräuchlichen lateinischen, deutschen, französischen, italienischen und englischen Namen gesucht werden (Zinsli 2001; Keller 2002; Jud 2005).

2.1.4 Programm zur Simulation des Wirkspiegelverlaufes

Die Entwicklung dieses Programms war Teil einer Dissertation im Jahr 2004. Damit können die Wirkspiegelverläufe von verschiedenen Substanzen simuliert werden (Zinsli 2001; Keller 2002; Jud 2005).

2.1.5 Phytoarzneimitteldatenbank

In Anlehnung an die oben erwähnte Giftpflanzendatenbank (www.giftpflanzen.ch) wird diese aktuell mit einer Datenbank über Phytotherapeutika (www.phytoarznei.ch) für Tier und Mensch zu einer Arznei- und Giftpflanzen-Datenbank erweitert. Dabei können die Pflanzennamen in Lateinisch, Deutsch, Französisch, Italienisch und Schweizerdialekt (inkl. Rätoromanisch) abgerufen werden. Diese führen dann zu den dazugehörigen Bildern, detaillierten Angaben über die Botanik, weiteren Links zu Arzneidroge und zu den jeweiligen Toxinen. Die Arzneidroge beinhalten Pharmakognosie, Pharmakologie, deren therapeutischen Einsatz, unerwünschte Reaktionen und die regulatorischen Vorschriften. Zusätzlich werden verschiedene informative Listen u.a. nach Taxonomie, Blütenfarbe, Fruchtfarbe, Toxizitätsgrad und therapeutischer Einsatz abrufbar sein. Die Suchfunktionen erlauben eine Suche nach Pflanzennamen, Arzneidroge und Toxinen.

2.2 Zielsetzung der Dissertation

In der vorliegenden Dissertation wird ein Überblick über die veterinärmedizinisch wichtigen Antiepileptika gegeben. Das Ziel besteht darin, dem praktizierenden Tierarzt gesicherte, möglichst aktuelle und praxisrelevante Daten zur Pharmakotherapie und zur klinischen Toxikologie dieser Wirkstoffe anzubieten. Eine strukturierte Darstellung der Daten war dabei besonders wichtig, damit die erwünschten Informationen rasch und bequem auf dem Internet abgerufen werden können. Die relevanten Daten dazu wurden Fachbüchern, Publikationen sowie klinischen Fachzeitschriften entnommen, sortiert und nach verschiedenen Kriterien geordnet in die Datenbank eingegeben. Jede Information ist mit der entsprechenden Literaturreferenz verknüpft, so dass der Benutzer jederzeit die Angaben verifizieren kann. Über das Internet kann der Anwender dann zeit- und ortsunabhängig auf die Daten zugreifen (Zinsli 2001; Keller 2002; Jud 2005).

Die folgenden Antiepileptika wurden dabei berücksichtigt:

- Carbamazepin
- Clorazepat
- Ethosuximid
- Felbamat
- Imepitoin
- Kaliumbromid
- Lamotrigin
- Levetiracetam
- Lorazepam
- Natriumbromid
- Phenobarbital
- Phenytoin
- Pregabalin
- Primidon
- Topiramat
- Zonisamid

Eine allgemeine Übersicht über die Krankheit Epilepsie und deren antikonvulsive Therapie runden die Informationen über die oben genannten Antiepileptika ab. Diese Übersicht ist bei jedem Wirkstoff mittels der Verlinkung „Epilepsie & Antikonvulsiva“ einzusehen.

Ausserdem wurde folgendes Antidepressivum, als Ergänzung zu den bereits bearbeiteten Psychopharmaka in dieser Arbeit beschrieben:

- Haloperidol

3 Informationstechnologie

3.1 Systemumgebung

Workstation

Miditower: Intel:	Intel Core Duo, 2.4 GHz, 2 GB RAM
Betriebssystem:	Microsoft Windows 7 Professional
Netzwerkprotokolle:	TCP/IP

Projektserver CliniPharm

IBM eServer, xSeries 220:	Intel Xeon, 800 MHz, 24 GB RAM
Betriebssystem:	Novell Open Enterprise Server 2 (VM Ware 5.5)
Netzwerkprotokolle:	TCP/IP

Drucker

Xerox N2125 DP
Xerox ColorQube 8700

3.2 Software

Microsoft Office 2003 SP3, Deutsch
PARADOX 4.5 für DOS
Mozilla Firefox 31.0
Microsoft Internet Explorer 11

3.3 Literaturdatenbanken

PubMed

U.S. National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894
Internetadresse: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

4 Methoden der Datenverarbeitung

4.1 Auswahlkriterien der Wirkstoffe

Die ZNS wirksamen Substanzen werden in Teilgruppen gegliedert. Die Injektions- und Inhalationsanästhetika, die Opiode, sowie die Sedativa und Antidepressiva sind in einer früheren Dissertation abgehandelt worden. Diese Dissertation befasst sich mit den Antiepileptika. Die Liste der veterinärmedizinisch wichtigen Wirkstoffe wurde anhand von Fachbüchern erstellt. Der Schwerpunkt wurde auf diejenige Substanzen gelegt, die häufig in der tierärztlichen Praxis verwendet werden. Die Mehrheit der beschriebenen Wirkstoffe sind in der Schweiz nicht als Veterinärarznei erhältlich, können aber als Humanarzneimittel bezogen werden (Zinsli 2001; Keller 2002; Jud 2005).

4.2 Datenerhebung

In einem ersten Schritt wurde geeignete Literatur zum gegebenen Thema gesucht. Die Daten wurden aus human- und veterinärmedizinischen Fachbüchern oder aus Publikationen herausgelesen, die mittels Datenbanken im Internet (PubMed-Datenbank) gefunden wurden. Neben englischen Literaturquellen wurden zum Teil auch deutschsprachige Publikationen berücksichtigt. Angaben zu den chemischen Eigenschaften des jeweiligen Wirkstoffes wurden dem Merck Index und der Internetdatenbank PubChem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) entnommen (Zinsli 2001; Keller 2002; Jud 2005).

4.3 Extraktion und Evaluation der Daten

Im Folgenden wurden die veterinärmedizinisch relevanten Informationen aus der gesammelten Literatur extrahiert und auf ihre Richtigkeit vergleichend kritisch geprüft und bewertet. Es wurde denjenigen Informationen und Erkenntnissen den Vorzug gegeben, welche wiederholt reproduziert worden waren und welche die Formulierung einer Schlussfolgerung oder eines begrenzten Wertebereiches zuließen. Wenn für einen Wirkstoff zu wenige veterinärmedizinische Daten zur Verfügung standen, wurden die entsprechenden Daten aus humanmedizinischen Publikationen erfasst. Die Daten zu den einzelnen Wirkstoffen wurden übersichtlich strukturiert und den folgenden Rubriken zugeordnet:

- Chemische Eigenschaften
- Pharmakologie
- Pharmakokinetik
- Indikationen
- Dosierungen
- Kontraindikationen
- Unerwünschte Nebenwirkungen

- Toxizität
- Interaktionen

4.4 Aufbau der Literaturdatenbank

Zu jeder einzelnen Information wurde die Quelle der Aussage, die Literaturreferenz, angegeben. Zudem besitzen sämtliche Referenzen eine eigene Identifikationsnummer, die auf den entsprechenden Eintrag in der Datenbank verweist. Dadurch muss beim Erstellen des Textes nicht die gesamte Referenz, sondern nur der Zahlencode eingegeben werden (Zinsli 2001; Keller 2002; Jud 2005).

4.5 Dateneingabe und Formatierung

Die Daten zu den einzelnen Wirkstoffen wurden zuerst als Text in ein Word-Dokument eingegeben. Danach wurden sie in die entsprechende Rubrik der Wirkstoffdatenbank übertragen. Dabei wurden spezielle Befehlssequenzen (Formatierungstags) verwendet, um die verschiedenen Formatierungen wie Literaturreferenz, Titel, Abstände, Fettschrift, Hyperlinks etc. zu gewährleisten. Abschliessend wurden die Daten in ein HTML- oder Word-Dokument exportiert (Zinsli 2001; Keller 2002; Jud 2005).

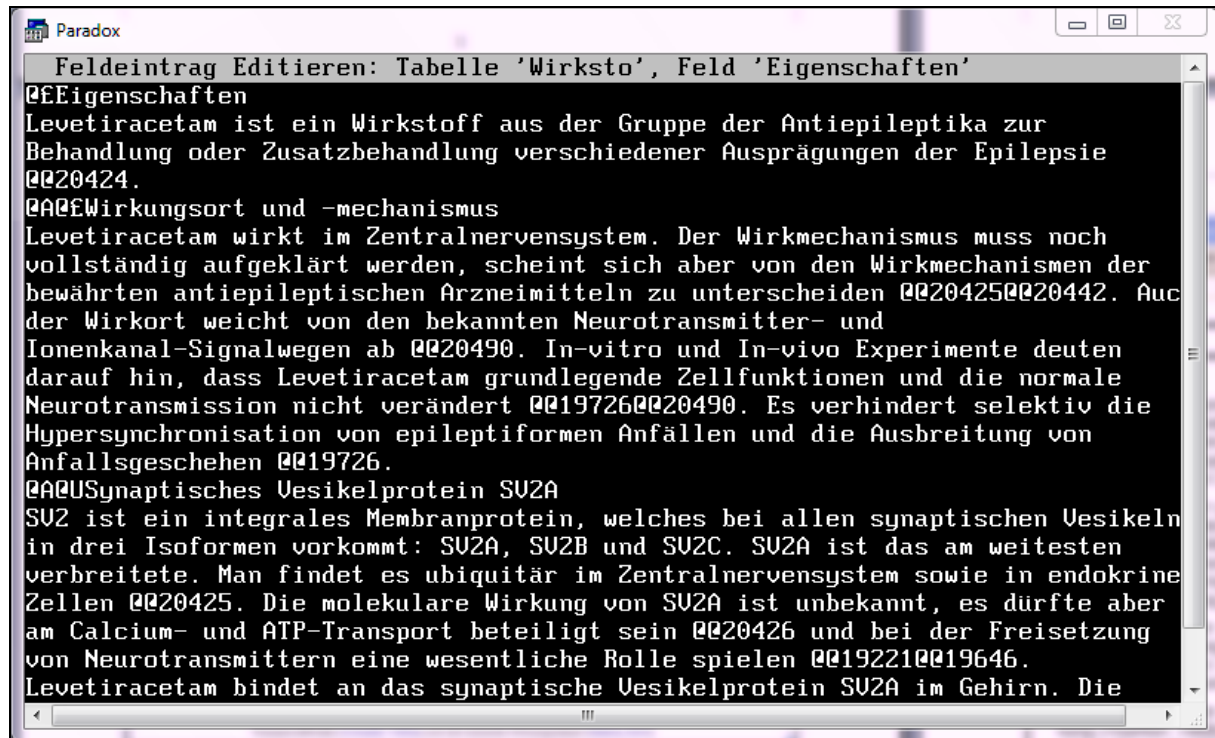


Abbildung 1 Beispiel eines im Datenbankprogramm „Paradox“ erfassten Textes mit Formatierungstags. Dieser Text kann in ein HTML-Dokument (Abbildung 2) oder in ein Word-Dokument (Abbildung 3) exportiert werden

Bedeutung der Formatierungs-Tags:

- @£ erzeugt einen Titel
- @U erzeugt einen Untertitel
- @A erzeugt 4 Punkt Abstand vor dem entsprechenden Absatz
- @T Tiefstellen des Textes
- @N Normalschrift des Textes
- @@20424 Literaturreferenz

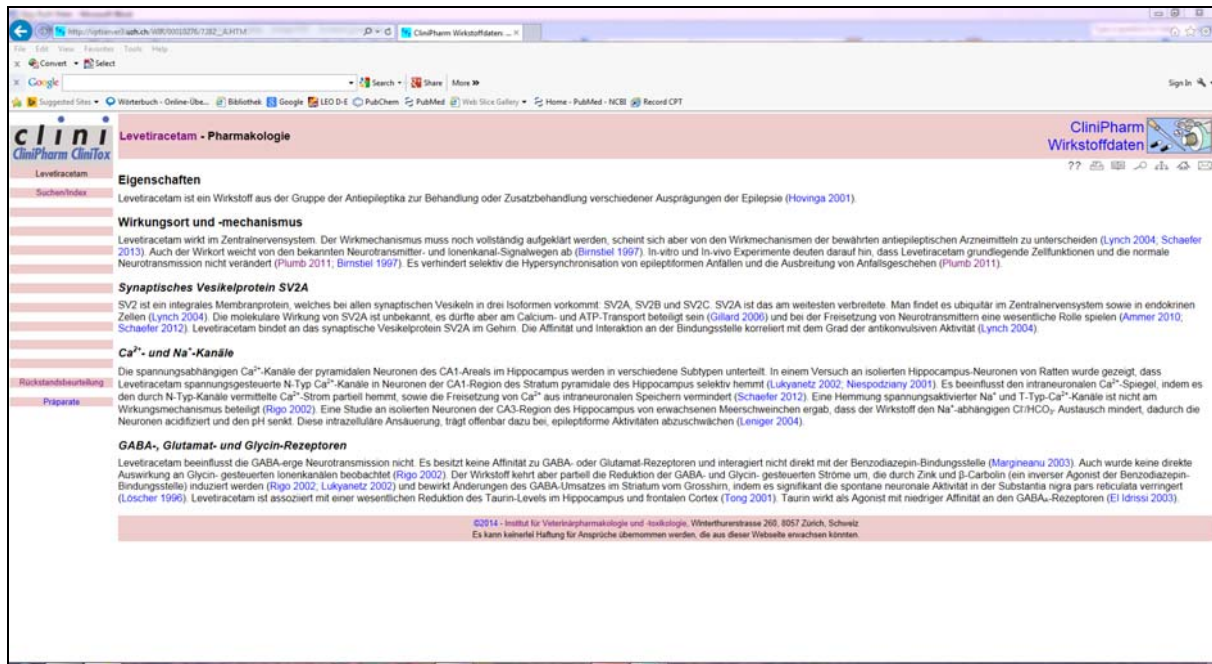


Abbildung 2 Der gleiche Text nun als exportiertes HTML-Dokument wie er mit einem Browser dargestellt wird. Die Befehlssequenzen wurden als entsprechende Formatierungen interpretiert.

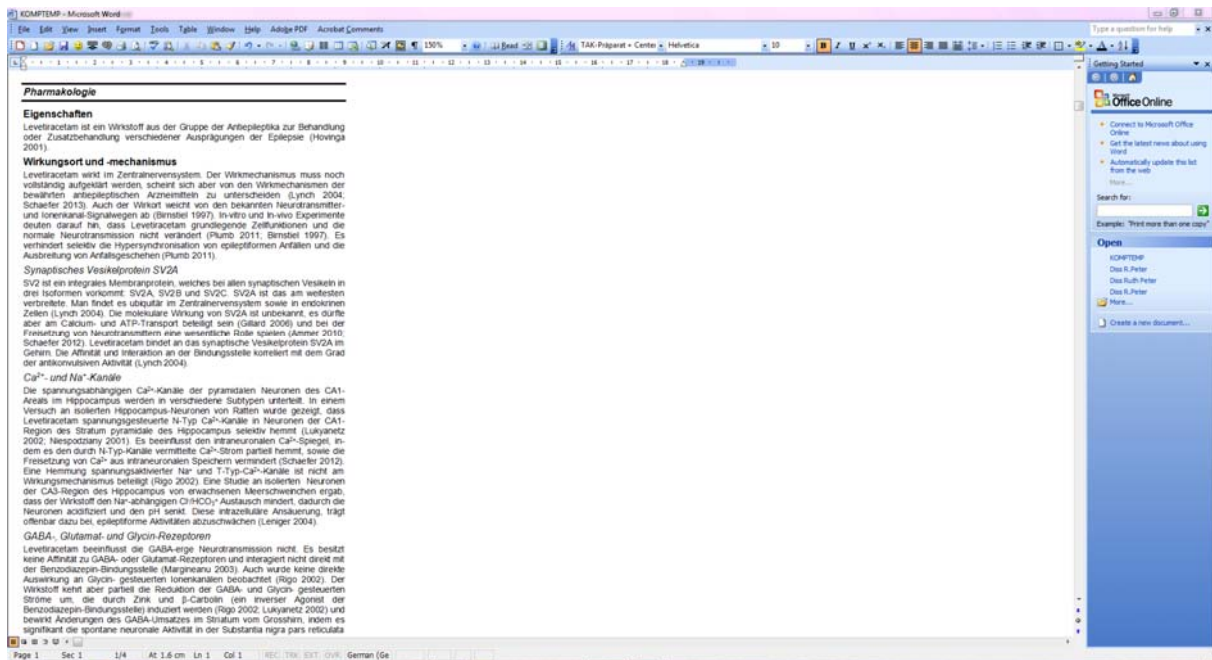


Abbildung 3 Der gleiche Text als Word-Dokument. Auch hier werden die Formatierungstags richtig umgesetzt.

Darstellung einer Literaturreferenz

Sowohl im HTML- als auch im Word-Dokument wird bei der Literaturreferenz der Autor und das Erscheinungsjahr aufgeführt.

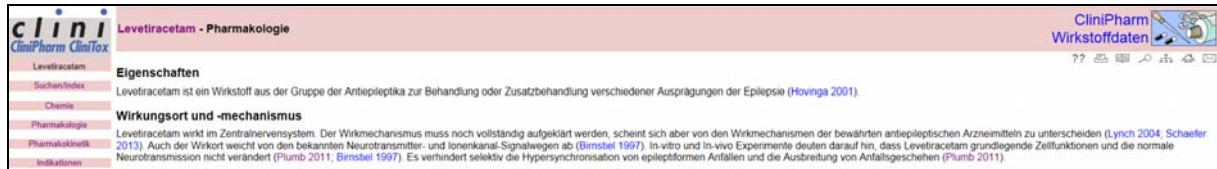


Abbildung 4 Literaturreferenz in einem HTML-Dokument

Nach dem Anwählen des Links (z.B. Hovinga 2001) gelangt man zu der entsprechenden Referenz der Datenbank.

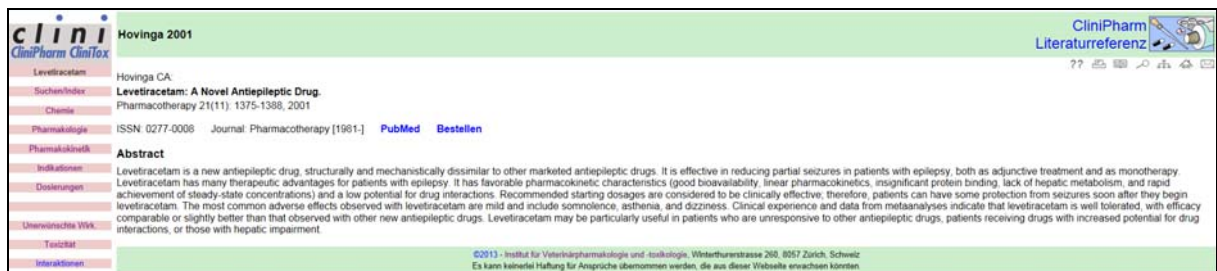


Abbildung 5 Detaillierte Angaben zur Literaturreferenz

Links in den Textfeldern

Um einen Link zur Übersicht zur Epilepsitherapie zu erzeugen, wird eine spezielle Befehlssequenz eingegeben:

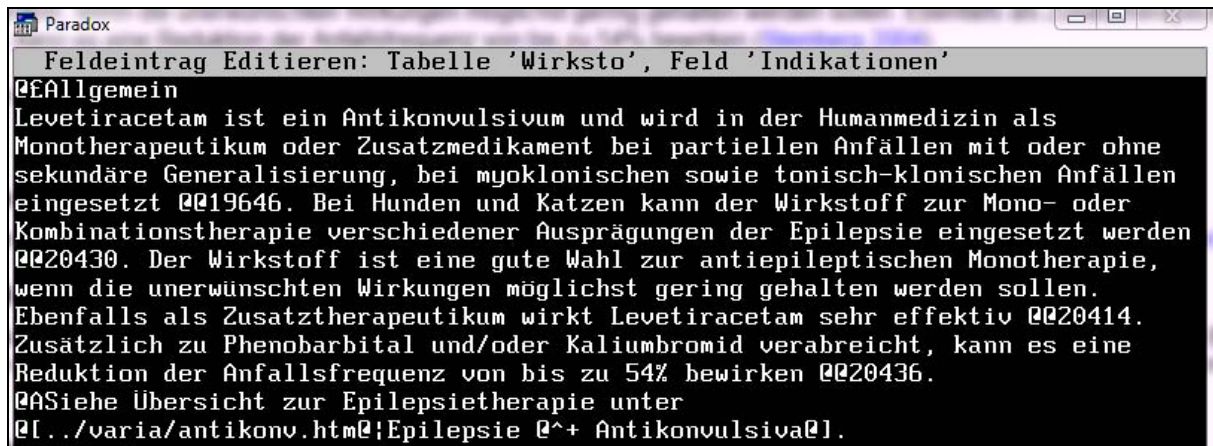


Abbildung 6 In der Datenbank wird für den Link die Befehlssequenz @[/../varia/antikonv.htm@Epilepsie @^+ Antikonvulsiva@] eingegeben

Abbildung 7

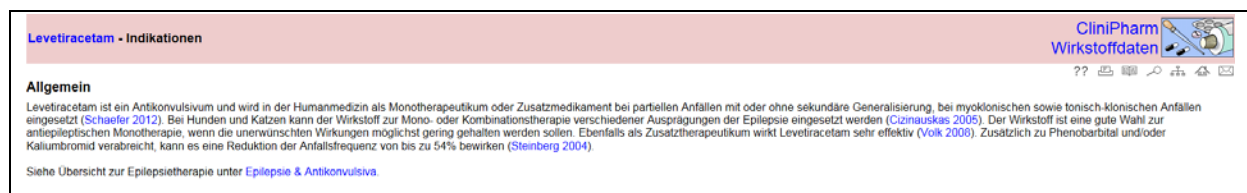


Abbildung 8 Nach dem Export des Textes in ein HTML-Dokument erscheinen die Worte "Epilepsie & Antikonvulsiva" als anwählbarer Link, der dann direkt zur Seite der allgemeinen Übersicht zur Krankheit Epilepsie und Epilepsitherapie führt.

Indikationen

Allgemein

Levetiracetam ist ein Antikonvulsivum und wird in der Humanmedizin als Monotherapeutikum oder Zusatzmedikament bei partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, bei myoklonischen sowie tonisch-klonischen Anfällen eingesetzt (Schaefer 2012). Bei Hunden und Katzen kann der Wirkstoff zur Mono- oder Kombinationstherapie verschiedener Ausprägungen der Epilepsie eingesetzt werden (Cizinauskas 2005). Der Wirkstoff ist eine gute Wahl zur antiepileptischen Monotherapie, wenn die unerwünschten Wirkungen möglichst gering gehalten werden sollen. Ebenfalls als Zusatztherapeutikum wirkt Levetiracetam sehr effektiv (Volk 2008). Zusätzlich zu Phenobarbital und/oder Kaliumbromid verabreicht, kann es eine Reduktion der Anfallsfrequenz von bis zu 54% bewirken (Steinberg 2004).

Siehe Übersicht zur Epilepsitherapie unter [Epilepsie & Antikonvulsiva](#).

Abbildung 9 Nach dem Export des Textes in ein Word-Dokument erscheinen die Worte "Epilepsie & Antikonvulsiva" ebenfalls als Link.

4.6 Eingabe von Dosierungsempfehlungen

Die Dosierungsangaben müssen nach genau definierten Vorgaben sortiert eingegeben werden. Diese sind:

- Wirkstoffderivat
- Spezies
- Alter
- Applikationsart
- Geschlecht

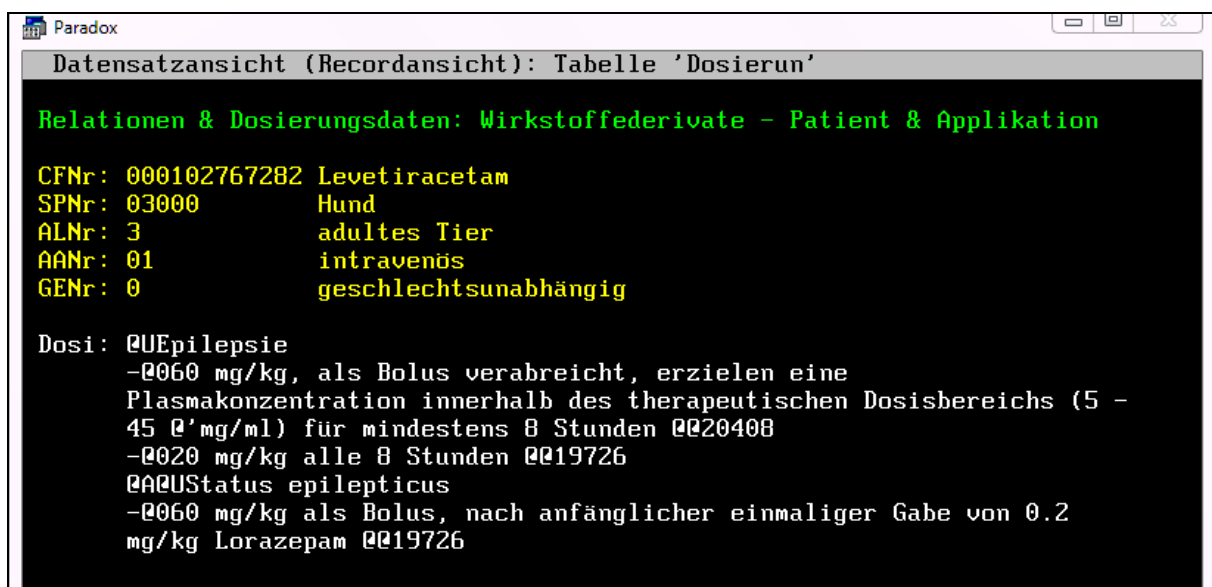


Abbildung 10 Spezielle Dosierungsangaben dargestellt in der Datenbank

Levetiracetam Suchenindex Chemie Pharmakologie Pharmakokinetik Indikationen Dosierungen Unerwünschte Wirk. Toxizität Interaktionen Rückstandsbeurteilung Präparate		Weil Levetiracetam hauptsächlich unverändert über die Nieren ausgeschieden wird, ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion notwendig (Patsalos 2000). Orale Verabreichung Levetiracetam wird unabhängig von der Futteraufnahme oral fast vollständig absorbiert (Patterson 2008) und kann deshalb ohne Rücksicht auf den Zeitpunkt der Futterverabreichung gegeben werden (Patsalos 2000). Therapieversagen bei Langzeitbehandlung Bei initial erfolgreich behandelten Hunden entwickelt sich nicht selten eine Toleranz gegenüber dem antikonvulsiven Effekt (Ammer 2010). Dosierung - speziell Hilfe: Masseinheiten und Umrechnungen
Katze - Levetiracetam		Epilepsie Zusatztherapie - 20 mg/kg 3 × täglich als Zusatztherapie zu Phenobarbital (Bailey 2008) - 20 mg/kg alle 8 Stunden. Falls damit die erwünschte Wirkung nicht erzielt wird, darf die Dosis schrittweise um 20 mg/kg erhöht werden (Smith Bailey 2009)
Hund - Levetiracetam		Epilepsie - 60 mg/kg, als Bolus verabreicht, erzielen eine Plasmakonzentration innerhalb des therapeutischen Dosisbereichs (5 - 45 µg/ml) für mindestens 8 Stunden (Dewey 2008a) - 20 mg/kg alle 8 Stunden (Plumb 2011) Status epilepticus - 60 mg/kg als Bolus, nach anfänglicher einmaliger Gabe von 0.2 mg/kg Lorazepam (Plumb 2011)

Abbildung 11 Spezielle Dosierungsangaben dargestellt in einem HTML-Dokument

4.7 Eingabe therapeutischer Anwendungsmöglichkeiten

Die Wirkstoffe werden ebenfalls den jeweiligen therapeutischen Gruppen zugeordnet. Bei den ZNS-wirksamen Substanzen dieser Arbeit waren dies die Gruppen:

- Antiepileptika
- Verhaltensstörungen

4.8 Multiparametrische Suchfunktionen

Aufgrund der oben beschriebenen Eingabe der Dosierungen und der Zuordnung der Wirkstoffe zu therapeutischen Gruppen wird eine multiparametrische Suchfunktion ermöglicht. Der Anwender kann somit nach einem oder mehreren Parametern suchen.

- Therapeutische Einteilung
- Spezies
- Alter
- Geschlecht
- Applikationsart
- Wirkstoffklasse

The screenshot displays the homepage of the CliniPharm Wirkstoffdaten website. The header includes the logo 'clini CliniPharm CliniTox', the URL 'www.clinipharm.ch', and the site title 'CliniPharm Wirkstoffdaten'. A navigation menu on the left lists various database sections: Übersicht Datenbanken, Suchen/Index, Tierarzneimittel, Veterinärprodukte, Wirkstoffdaten, Pharmacovigilance, Toleranz-/Grenzwerte, Tierarzneimittelverordnung, Toxikologie, Giftpflanzen, CliniPharm/CliniTox, Links extern, and Homepage/Email. The main content area is divided into 'Fertige Listen' (with links to alphabetical lists, all data, pharmacokinetic simulation, and drug classes) and 'Wichtige Hinweise' (regarding drug names and completeness). On the right, the 'Suchfunktionen' (Search Functions) section is prominent, featuring a 'Wirkstoff suchen' (Search drug) input field and a 'Multiparametrische Suche' (Multiparametric search) section. This section includes checkboxes for 'Therapeutische Einteilung' (set to 'Antibiotika - Bakterielle Infektionen'), 'Spezies' (set to 'Säuger: Haustiere'), 'Alter', 'Geschlecht', 'Applikationsart', and 'Wirkstoffklasse'. Search and delete buttons are provided. A footer note states: '©2004 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz. Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.'

Abbildung 12 Hauptseite der Wirkstoffdatenbank mit der Multiparametrischen Suchfunktion

5 Einteilung der antikonvulsiv wirkenden Substanzen

Die Antikonvulsiva können anhand ihres hauptsächlichen Wirkungsmechanismus in verschiedene Gruppen eingeteilt werden. Dabei gilt es zu beachten, dass die meisten Antiepileptika mehrere Wirkmechanismen aufweisen und dass bei einigen Wirkstoffen die pharmakologische Wirkung nicht vollständig verstanden ist:

- Natriumkanal-Blocker
- Calciumkanal-Blocker
- Verstärker der GABA-Wirkung
- Glutamat-Rezeptor-Antagonisten
- Wirkung am synaptischen Vesikelprotein 2A
- Bromide

5.1 Natriumkanal-Blocker

Folgende Antiepileptika, welche hauptsächlich durch die Blockade an den Natriumkanälen der Nervenzellen wirksam sind, wurden in dieser Dissertation beschrieben:

- Phenytoin
- Carbamazepin
- Lamotrigin
- Zonisamid
- Topiramat

5.2 Calciumkanal-Blocker

Zu der Gruppe von Antiepileptika, welche Calciumkanäle der Nervenzellen blockieren gehören:

- Pregabalin
- Ethosuximid

5.3 Verstärker der GABA-Wirkung

Die folgenden sechs Antiepileptika verstärken die GABA-Wirkung an den Nervenzellen und wurden in dieser Dissertation berücksichtigt:

- Phenobarbital
- Primidon
- Clorazepat
- Felbamat

- Imepitoin
- Lorazepam

5.4 Glutamatrezeptor-Antagonisten

Die unten genannten Antiepileptika wurden in dieser Dissertation beschrieben und wirken ferner als Glutamatrezeptor-Antagonisten an den Nervenzellen. Sie wurden jedoch ihrem Hauptmechanismus zugeordnet (s. dort):

-
- Phenobarbital
- Felbamat
- Topiramat
- Zonisamid

5.5 Wirkung am synaptischen Vesikelprotein 2A

Dieses Antiepileptikum wirkt am synaptischen Vesikelprotein 2A:

- Levetiracetam

5.6 Bromide

Die folgenden Bromide wurden in dieser Dissertation beschrieben:

- Kaliumbromid
- Natriumbromid

6 Butyrophenone

Haloperidol, ein Butyrophenonderivat wurde als Ergänzung zu den bereits bearbeiteten Antipsychotika in dieser Dissertation beschrieben:

- Haloperidol

7 Wirkstoffgrundlagen

7.1 Phenytoin

Eigenschaften

Phenytoin wird in erster Linie als Antiepileptikum eingesetzt (Adams 1995b; Plumb 1999; Ungemach 1994c; Tilley 1997). Neben der antiepileptischen Wirkung wird der Wirkstoff durch seine antiarrhythmische Wirkung am Herzen zudem als Antiarrhythmikum der Klasse IB klassifiziert (Adams 1995b; Papich 2007a).

Wirkungsort und -mechanismus

Antikonvulsive Wirkung

Phenytoin unterdrückt die motorischen Areale im Kortex (Boothe 2011) und wirkt stabilisierend auf die Membranen zentraler und peripherer Nerven, wodurch die Anfalls-Ausbreitung in der Grosshirnrinde gemindert wird. Indem es Natriumkanäle blockiert, reduziert sich der Natrium-Einstrom. Dadurch werden repetitive Aktionspotentiale unterdrückt (Plumb 1999; Papich 2007a; Schaefer 2013; Vernaud 2008).

Antiarrhythmische Wirkung

Der Einfluss auf die Natrium-Kanäle stellt den hauptsächlichen antiarrhythmischen Wirkmechanismus dar (Vernaud 2008). Das Medikament hemmt in einem geringen Grad die Phase 0 (schneller Natriumeinwärtsstrom) des Aktionspotentials an der Herzmuskelzelle (Plumb 2011). Indem es den schnellen Natrium-Einstrom an Herzmuskelzellen blockiert, wird die Reizleitung unterdrückt (Löscher 2010a). Zudem erhöht es die Reizschwelle für die Auslösung ventrikulärer Arrhythmien und erniedrigt die Reizleitungsgeschwindigkeit (Papich 2007a).

Indikationen

Antikonvulsivum

Phenytoin besitzt hauptsächlich antikonvulsive Eigenschaften und wird in erster Linie als Antiepileptikum eingesetzt (Adams 1995b; Plumb 1999; Ungemach 1994c; Tilley 1997).

Antiarrhythmikum

Die wichtigste Indikation für Phenytoin als Antiarrhythmikum ist die Behandlung von Herzglykosid-induzierten und tachykarden ventrikulären Rhythmusstörungen (Ungemach 2010b; Plumb 1999; Adams 1995b; Ungemach 1994c; Sponer 1996; Kraft 1999a; Schütz 1998; Plumb 2011).

Hahnentritt / Rhabdomyolyse / HYPP

Ausserdem kann der Wirkstoff bei Erkrankungen des Bewegungsapparates, wie toxisch bedingter Hahnentritt, belastungsbedingter Rhabdomyolyse und bei der Hyperkalämischen Periodischen Paralyse (HYPP) des Pferdes eingesetzt werden (Allen 2005; Huntington 1991).

Kontraindikationen

Die Anwendung von Phenytoin bei trächtigen Tieren ist kontraindiziert (Papich 2007a). Darüber hinaus sollte es bei einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff selber oder anderen Hydantoinen, einem AV-Block, Sinusbradykardie, einer verminderten linksventrikulären Funktion, Adam-Stokes-Syndrom (Plumb 1999), verminderter Herzleistung oder einer vorbestehenden schweren Schädigung der Blutzellen und des Knochenmarks nicht eingesetzt werden (Kraft 2010; Schaefer 2013).

Unerwünschte Wirkungen

Lokale Nebenwirkungen

Von der intramuskulären Applikation wird abgeraten, da die Änderung des pH-Wertes im Gewebe zur Kristallisation des Wirkstoffes führt und Nekrosen sowie Verschorfungen verursacht (Boothe 2011). Aufgrund des hohen pH-Wertes (10 - 12), wirkt die Injektionslösung bei der intravenösen Gabe irritierend auf die Venen und kann zu Thrombophlebitiden führen (Wijnberg 1999; Wijnberg 2004).

Systemische Nebenwirkungen beim Hund

Als Nebenwirkungen werden beim Hund Anorexie, Erbrechen, Ataxie und Sedation beschrieben. Bei einer Langzeittherapie können ausserdem gingivale Hyperplasien auftreten und das Medikament kann hepatotoxisch wirken (Plumb 1999; Papich 2007a).

Systemische Nebenwirkungen bei der Katze

Mit Nebenwirkungen ist insbesondere bei Katzen zu rechnen (Kraft 2010). Dabei kann es initial, durch die geringe negativ inotrope Wirkung, zu einer Abnahme der Herzleistung kommen. Zusätzlich können neurologischen Störungen auftreten (Ungemach 1994c). Die Manifestation von Ataxien, Sedation und Anorexie ist als Folge einer Akkumulation durch die, bei dieser Spezies lange Halbwertszeit zu bewerten. Ausserdem kann Phenytoin bei Katzen eine dermale Atrophie und eine Thrombozytopenie induzieren (Plumb 1999).

Systemische Nebenwirkungen beim Pferd

Bei Pferden wurde in hohen Dosierungen Festliegen und Nervosität als Nebenwirkung beobachtet (Wijnberg 2004; Papich 2007a; Plumb 2011).

Überdosierungen / Toxizität

Antiarrhythmika der Klasse I besitzen eine geringe therapeutische Breite (Sponer 1996). Phenytoin wirkt insbesondere bei Katzen relativ toxisch (Löscher 2010a).

7.2 Carbamazepin

Eigenschaften

Carbamazepin ist chemisch mit der Wirkstoffgruppe der trizyklischen Antidepressiva verwandt (Rang 2011). Neben der antiepileptischen Wirkung besitzt es zudem antiarrhythmische, antidiuretische, anticholinerge, antidepressive, antipsychotische, sedative, muskelrelaxierende und leicht analgetische Eigenschaften und hemmt neuromuskuläre Übertragungen (Plumb 2011; Löscher 2010a; O'Neil 2001).

Wirkungsort und -mechanismus

Carbamazepin wirkt vorwiegend auf spannungsabhängige Na⁺-Kanäle (Feuerstein 2005b; Rang 2011), stabilisiert diese in ihrem inaktiven Zustand und reduziert so die Erzeugung von Aktionspotentialen (Ramsey 2008c).

Indikationen

Hund

Carbamazepin ist ein Antiepileptikum und wirkt bei grand-mal Anfällen und partiellen (fokalen, psychomotorischen) Anfällen, welche sich in Zwangsverhalten wie z.B. Schwanzjagen oder Kreislaufen äussern (Holland 1988; Ramsey 2008c; NCBI 2011 cont.). Es ist jedoch unwirksam bei petit-mal Anfällen wie Absencen (Rang 2011). Neben der antiepileptischen Wirkung besitzt es zudem eine antipsychotische Wirkungskomponente (Löscher 2010a; O'Neil 2001) und kann bei Verhaltensstörungen, wie Aggressionen eingesetzt werden (Plumb 2011). Ausserdem kann es als Adjuvans bei neuropathischen Schmerzen, wie Trigeminus-Neuralgien hilfreich sein (O'Neil 2001; Ramsey 2008c; Rang 2011).

Pferd

Bei Pferden kann Carbamazepin einen vorteilhaften Effekt bei Kopfschütteln / Kopfschlagen (photoc headshaking) haben, wenn diese nicht auf eine Therapie mit Cyproheptadin (ein Antihistaminikum und Serotonin-Antagonist) ansprechen (Reed 2004; Plumb 2011).

Vogel

Carbamazepin wirkt bei den meisten Vogelspezies antikonvulsiv und analgetisch und kann als zusätzliches Psychopharmakon zu Chlorpromazin oder Haloperidol verabreicht werden (Hawkins 2013a).

Kontraindikationen

Der Wirkstoff ist kontraindiziert bei Arrhythmien (Feuerstein 2005b), AV-Blöcken sowie bei einer Knochenmarksdepression (Ramsey 2008c). Bei einer Funktionsstörung der Leber und der Nieren ist bei dessen Anwendung Vorsicht geboten (Vernaud 2008; Plumb 2011).

Unerwünschte Wirkungen

Neben den häufig zu beobachtenden Nebenwirkungen wie Schwindel, Benommenheit, Übelkeit und Erbrechen, äussern sich die unerwünschten Wirkungen in der Regel als kardiovaskuläre und hämatopoetische Beeinträchtigungen, sowie Hautveränderungen und Funktionsstörungen der Leber (Plumb 2011).

Überdosierungen / Toxizität

Die Symptome einer Überdosierung manifestieren sich hauptsächlich im Zentralnervensystem, im Respirationstrakt und kardiovaskulär (Schaefer 2013).

7.3 Lamotrigin

Wirkungsort und -mechanismus

Der Wirkstoff stabilisiert neuronale Membranen indem er spannungsabhängige Natrium-Kanäle blockiert und so die Ausschüttung von exzitatorischen Neurotransmittern (u.a. Glutamat, Aspartat) hemmt (McEvoy 2007; Rang 2011).

Indikationen / Kontraindikationen

Hund

Informationen über den Wirkstoff betreffend seines Einsatzes in der Veterinärmedizin sind nur beschränkt verfügbar oder gar inexistent. Die Anwendung von Lamotrigin ist beim Hund mit speziesspezifischen schweren Nebenwirkungen verbunden (Ammer 2010), wirkt bei dieser Spezies potentiell kardiotoxisch und sollte daher nicht eingesetzt werden (Dewey 2004a).

Unerwünschte Wirkungen

Nervensystem

Schwindel, Ataxie und Kopfschmerzen sind die beim Menschen am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen (McEvoy 2007). Ferner kann es zu Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit und Tremor kommen (Schaefer 2013). Über das Auftreten von Lamotrigin-assoziierten aseptischen Meningitiden wurde berichtet (Tatum 2012b; Tatum 2012a).

Gastrointestinaltrakt

Übelkeit und Erbrechen scheinen dosisabhängig aufzutreten (McEvoy 2007).

Haut und Überempfindlichkeitsreaktionen

Beim Menschen kommt es gelegentlich zu selbstlimitierenden Hautausschlägen, mitunter aber auch zu gravierenden dermatologischen Reaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme und Angioödem (McEvoy 2007).

Atemwege

Rhinitis, Pharyngitis und Husten sind weitere, beim Menschen beschriebene Nebenwirkungen (McEvoy 2007).

Augen

Diplopie, Nystagmus und verschwommenes Sehen kommen beim Menschen häufig vor (McEvoy 2007). Seltener manifestiert sich eine Konjunktivitis (Schaefer 2013).

Leber

Sehr selten treten eine Erhöhung der Leberwerte und Leberfunktionsstörungen auf (McEvoy 2007).

Hämatologie

Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Panzytopenie und seltener aplastische Anämie und Erythroblastopenie (pure red cell aplasia) können als unerwünschte Wirkung auftreten (McEvoy 2007).

Überdosierung / Toxizität

Eine Intoxikation äussert sich mit ZNS-Symptomen wie Nystagmus, Ataxie, Bewusstseinsstrübung und Koma (Schaefer 2013).

7.4 Zonisamid

Wirkungsort und -mechanismus

Na⁺- und T-Typ Ca²⁺-Kanäle

Der Wirkstoff blockiert spannungsabhängige Na⁺- und T-Typ Ca²⁺-Kanäle (Suzuki 1992) und reduziert so den transienten Zustrom. Neuronale Membranen werden dadurch stabilisiert und synchronisierte neuronale Entladungen unterbrochen, wodurch deren Verbreitung reduziert und eine daraus folgende epileptische Aktivität unterbunden wird (Leppik 2004).

Effekt auf Neurotransmitter

Durch die beschleunigte Freisetzung von GABA im Hippocampus wirkt Zonisamid modulatorisch auf die neuronale Inhibition (Schaefer 2013; Okada 1995). Darüber hinaus existieren Hinweise darauf, dass das Medikament einen direkten Effekt auf die Synthese, die Freisetzung sowie den Abbau der Neurotransmitter Glutamat, GABA, Dopamin, Serotonin und Acetylcholin ausübt und dadurch die synaptische Hemmung fördert (Boothe 2008). Ausserdem potenziert der Wirkstoff die Serotonin- und Dopamin- bedingte Signaltransduktion (McEvoy 2007).

Neuroprotektive Wirkung

Durch seine antioxidativen Eigenschaften wirkt Zonisamid neuroprotektiv und schützt Nervenzellen vor einer Schädigung infolge repetitiver Anfälle (Biton 2007; Sobieszek 2003).

Carboanhydrase

Ausserdem hemmt der Wirkstoff die Carboanhydrase-Aktivität (Plumb 2011; Sobieszek 2003).

Indikationen

Zonisamid ist ein Breitspektrum-Antiepileptikum für Hunde und Katzen zur Mono- oder Kombinationstherapie verschiedener Ausprägungen der Epilepsie (Thomas 2010).

Kontraindikationen

Da der Wirkstoff und seine Metaboliten über die Nieren ausgeschieden werden, muss er bei Patienten abgesetzt werden, die ein akutes Nierenversagen entwickeln oder bei denen eine klinisch signifikante, anhaltende Erhöhung des Serumkreatinins beobachtet wird und ist bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nieren- und / oder Leberinsuffizienz kontraindiziert (Schaefer 2013).

Unerwünschte Wirkungen*Nervensystem*

Bei Hunden und Katzen wurde von Schläfrigkeit und Ataxie berichtet (Plumb 2011; Hasegawa 2008).

Sinnesorgane

Aufgrund seiner Sulfonamid-Struktur, wird befürchtet, dass Zonisamid zu Keratoconjunktivitis sicca (KCS) führt (Plumb 2011).

Gastrointestinaltrakt

Von Symptomen wie Inappetenz, Diarrhoe und Erbrechen wurde berichtet (Hasegawa 2008).

Leber

Obschon keine Studien über die Hepatotoxizität von Zonisamid bei Tieren existieren, sind ernsthafte idiosynkratische (angeborene oder erworbene Überempfindlichkeit) Reaktionen beim Menschen beschrieben (Zaccara 2007) und man sollte sich über das Potential von möglichen Wirkstoff-Reaktionen bewusst sein. Werden Anzeichen einer Hepatotoxizität frühzeitig erkannt und Zonisamid abgesetzt, ist eine komplette Erholung möglich (Schwartz 2011).

Überdosierung / Toxizität

Nach oraler Verabreichung weist Zonisamid bei Labortieren eine geringe akute Toxizität auf (Schaefer 2013). Eine Überdosierung äussert sich in Form von Sedation, Ataxie, Emesis und herabgesetztem abdominalen Muskeltonus (Schaefer 2013) und kann zu Bradykardie, Hypotension, Ateminsuffizienz bis hin zum Koma führen (Plumb 2011).

7.5 Topiramat

Wirkungsort und -mechanismus

Topiramat besitzt drei pharmakologische Eigenschaften, die zur antikonvulsiven Wirkung beitragen (McNamara 2011; Schaefer 2013; Plumb 2011; McEvoy 2007; Bazil 2002):

Na⁺-Kanäle

Topiramat verhindert die Erzeugung von Aktionspotentialen quantitativ. Wenn Neurone einer anhaltenden Depolarisierung ausgesetzt werden, vermindert es die Anzahl Aktionspotentiale und inaktiviert spannungsabhängige Na⁺-Kanäle.

GABA-A-Rezeptoren

Es steigert die GABA-vermittelte Aktivierung an GABA_A-Rezeptoren, ohne dabei auf die NMDA-Rezeptoren zu wirken.

Kainat/AMPA-Rezeptoren

Der Wirkstoff antagonisiert die aktivierende Wirkung von Glutamat an den Kainat/AMPA-Subtypen der Glutamatrezeptoren.

Carboanhydrase-Hemmer

Ferner ist Topiramat ein schwacher Hemmer der Carboanhydrase-Isoenzyme CA-II und CA-IV.

Indikationen

Hund

Bei Hunden wird der Wirkstoff hauptsächlich bei partiellen epileptischen Anfällen eingesetzt (Plumb 2011) und kann als zusätzliches Medikament bei Hunden mit idiopathischer Epilepsie verabreicht werden, wenn mit Phenobarbital und Kaliumbromid keine ausreichende Anfallskontrolle erzielt wird (Kiviranta 2013).

Katze

Zudem kann Topiramat bei Katzen zur Behandlung von fokalen Anfällen sowie Verhaltensstörungen, wie z.B. Automatismen zur Anwendung kommen (Plumb 2011).

Kontraindikationen

Der Wirkstoff sollte nicht eingesetzt werden bei einer eingeschränkten Leber- oder Nierenfunktion (Plumb 2011) und ist, aufgrund des Risikos für kongenitale Fehlbildungen, während einer Trächtigkeit generell kontraindiziert (Schaefer 2013).

Unerwünschte Wirkungen

Gastrointestinaltrakt

Bei Hunden und Katzen ist Inappetenz ein häufiges Symptom. Zudem kann es zu einem Gewichtsverlust kommen (Kiviranta 2013; Plumb 2011; McNamara 2011).

Nervensystem

Schläfrigkeit, Benommenheit, Schwindel, Nervosität, Reizbarkeit, Verwirrtheit und Ataxie sind weitere unerwünschte Wirkungen (Plumb 2011; McNamara 2011).

Niere

Das Risiko für die Entstehung von Nierensteinen ist bei Patienten unter einer Topiramat-Therapie erhöht (Plumb 2011; NCBI 2011 cont.). Durch die hemmende Wirkung auf die renale Carboanhydrase kann es zu einer hyperchlorämischen, metabolischen Azidose kommen (Schaefer 2013).

Sinnesorgane

Sehr selten können eine akute Myopie mit einem sekundären Winkelblockglaukom auftreten (Boothe 2011; Plumb 2011; Schaefer 2013).

Überdosierung / Toxizität

Topiramat wird im Allgemeinen gut vertragen (McNamara 2011). Überdosierte Hunde reagierten vornehmlich mit ZNS-Symptomen wie Ataxie, einer Minderung der motorischen Aktivität, Zittern und klonischen Krämpfen (Boothe 2011; Michelucci 1998).

7.6 Pregabalin

Wirkungsort und -mechanismus

Pregabalin bindet mit hoher Affinität an die $\alpha_2\text{-}\delta\text{-}1$ und $\alpha_2\text{-}\delta\text{-}2$ -Untereinheiten spannungsabhängiger Calciumkanäle im Zentralnervensystem (Li 2011a). Das Einstromen von Calcium in präsynaptische Nervenendigungen wird gedrosselt, so dass eine Freisetzung der Neurotransmitter Glutaminsäure, Noradrenalin und Substanz P reduziert und dadurch die neuronale Erregbarkeit im ZNS vermindert wird (Platt 2010; Hamandi 2006).

Indikationen

Pregabalin wird in Kombination mit anderen antikonvulsiven Medikamenten zur Therapie von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Kleintieren eingesetzt und kann zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen verwendet werden (Plumb 2011). Er wirkt nicht bei Absencen (Vartanian 2006; Taylor 1997).

Kontraindikationen

Der Wirkstoff sollte nur mit Vorsicht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet werden (Plumb 2011).

Unerwünschte Wirkungen

Nervensystem

Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Benommenheit, Schläfrigkeit und Ataxie (McEvoy 2007; Plumb 2011).

Metabolische und endokrine Effekte

Eine Zunahme des Körpergewichts in Abhängigkeit von der Dosis und Dauer kann beobachtet werden (McEvoy 2007).

Kardiovaskuläre Auswirkungen

Über eine ödemfördernde Wirkung von Pregabalin wurde berichtet. Gelegentlich kann es zu Tachykardie kommen (Schaefer 2013).

Muskulatur

Klinische Studien berichteten über eine Zunahme der Serum-Kreatinin-Kinase (CK) (Plumb 2011).

Hämatologie

Es kann zu einer Thrombozyto- und Neutropenie kommen (McEvoy 2007; Plumb 2011; Schaefer 2013).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Ferner können sich Angioödeme und Hautausschläge mit Blasen als Zeichen einer Hypersensibilitätsreaktion manifestieren (Plumb 2011).

Überdosierung / Toxizität

Schläfrigkeit bis hin zum Koma, Verwirrtheit, Bewegungsdrang und Unruhe sind als Symptome einer Intoxikation zu erwarten (Schaefer 2013).

7.7 Ethosuximid

Wirkungsort und -mechanismus

Die spezifische Wirkung von Ethosuximid gegen Absencen ist durch seine Fähigkeit T-Typ Calcium-Kanäle zu blockieren bedingt. Dadurch werden Ca^{2+} -Ströme in thalamo-kortikalen Neuronen reduziert (McNamara 2011; Boothe 2011).

Indikationen

Ethosuximid wird in der Humanmedizin als Medikament der Wahl bei kleinen epileptischen Anfällen (Petit-mal), insbesondere Absencen eingesetzt (Parent 1988; Guberman 1975; Frey 1985b; Brown 1988b). Treten nebst Absencen auch andere Anfallsformen auf, genügt Ethosuximid alleine aber nicht. Zusätzlich muss ein anderes Antiepileptikum gegeben werden (Schaefer 2013). Da diese kleinen, generalisierten Anfälle nur selten bei Tieren vorkommen, und wenn sie auftreten, meist keiner Behandlung bedürfen, fehlt für den Wirkstoff in der Tiermedizin die Indikation (Ammer 2010; Löscher 2010a).

Kontraindikationen

Bei Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen ist das Medikament mit Vorsicht einzusetzen und ist kontraindiziert bei einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem seiner Hilfsstoffe (Schaefer 2013).

Unerwünschte Wirkungen

Gastrointestinaltrakt

Von vorübergehender Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Magenschmerzen, Gewichtsverlust und Diarrhoe wurde beim Menschen berichtet (Schaefer 2013; McNamara 2011; Rang 2011).

ZNS

Müdigkeit, Schwindel, Ataxie, Gangstörungen und Photophobie sind weitere mögliche Nebenwirkungen (Schaefer 2013).

Blut/Harn

Selten beobachtet man eine Eosinophilie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose und aplastische Anämie mit oder ohne Knochenmarksdepression. Ferner kann es zu einer Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST) und des Urobilinogens und einer Albuminurie kommen (Schaefer 2013).

Immunsystem

Allergische Reaktionen, Urtikaria, Exantheme, Stevens-Johnson-Syndrom, systemischer Lupus erythematodes und Sklerodermie wurden als weitere Nebenwirkungen beim Menschen beschrieben (Schaefer 2013).

Überdosierung / Toxizität

Bei einer akuten Überdosierung treten tiefe komatöse Zustände auf (Schaefer 2013).

7.8 Phenobarbital

Eigenschaften

Phenobarbital ist ein Breitspektrum-Antiepileptikum und gilt als Mittel der ersten Wahl zur Dauertherapie von Krampfanfällen und Epilepsie (Papich 2007a; Ammer 2010; Boothe 2001b). Es wirkt bei generalisierten und fokalen, tonisch-klonischen Anfällen (Ebert 2002). Zur Behandlung eines Status epilepticus kann es dann eingesetzt werden, wenn Benzodiazepine und/oder Phenytoin nicht zum Ziel führen (Schaefer 2013).

Wirkungsort und -mechanismus

Als Agonist am GABAA-Rezeptor verstärkt es die hemmende Neurotransmission (Ammer 2010) und erhöht die Reizschwelle (Vernaud 2008; Hsu 2008). In therapeutischen Konzentrationen steigert der Wirkstoff die Öffnungsdauer der GABAA-Rezeptor-assoziierten Chloridkanäle (Ammer 2010), was zu einer höheren intrazellulären Chlorid-Konzentration und damit zur Hyperpolarisation des Ruhemembranpotentials führt (Boothe 2001b).

Indikationen Kleintiere

Epilepsie & Krampfanfälle

Phenobarbital wirkt krampflösend und je nach Dosierung sedierend bis hypnotisch (Schaefer 2013). Der Wirkstoff gilt als Mittel der ersten Wahl zur Dauertherapie der caninen und felines idiopathischen Epilepsie (Ammer 2010) und ist bei 60 bis 80% der Hunde (Thomas 2000a), sowie 50 - 80% der Katzen bei dieser Epilepsieform wirksam (Pakozdy 2012). Er kann darüber hinaus als zusätzliches Notfallmedikament bei sekundären Anfällen, welche auf metabolische Störungen, Intoxikationen oder strukturelle Hirnläsionen zurückzuführen sind, eingesetzt werden (Ramsey 2008c).

Status epilepticus

Das Medikament ist nicht zur primären Unterbrechung eines Status epilepticus geeignet, da die Wirkung zu langsam (erst nach 5 - 20 min) einsetzt (Hsu 2008), kann aber im Anschluss an Benzodiazepine oder Phenytoin zur Aufrechterhaltung der Wirkung verabreicht werden (Löscher 1999e; Schaefer 2013).

Sedativum

Gelegentlich wird der Wirkstoff, aufgrund seiner sedativ-hypnotischen Wirkung auch als orales Beruhigungsmittel eingesetzt (Papich 2007a; Plumb 2011).

Aggressionsverhalten

Vom erfolgreichen Einsatz von Phenobarbital bei aggressiven Hunden wurde berichtet (Dodman 1992b).

Sialadenose

Das Medikament wird ausserdem bei der selten auftretenden Phenobarbital-responsiven Sialadenose, einer nichtentzündlichen Erkrankung der Speicheldrüsen, verabreicht (Gilor 2010; Stonehewer 2000; Gibbon 2004).

Indikationen Grosstiere

Cerebrocortikale Erkrankungen

Bei Grosstieren kommt Phenobarbital zur Behandlung von Krampfanfällen, welche aufgrund von cerebrocorticalen Erkrankungen wie Schädelhirntrauma, Fehlanpassungssyndrom bei Fohlen (Equines neonatales maladjustement Syndrom), Nervöse Coccidiose und Polioencephalomalazie hervorgerufen werden, zum Einsatz (Allen 1993a).

Vergiftungen

Ausserdem kann das Medikament bei einer Bleivergiftung eingesetzt werden und begünstigt bei Rindern durch seine Enzym-stimulierenden Eigenschaften die Entgiftung bei einer Organochlor-Insektizid-Intoxikation (Allen 1993a; Plumb 2011).

Indikationen Vögel

Epilepsie & Krampfanfälle

Bei Vögeln kann Phenobarbital bei Krampfanfällen eingesetzt werden (Pollock 2005; Ramsey 2008c).

Verhaltensstörungen

Bei Papageien und Sittichen kann der Wirkstoff bei Verhaltensstörungen wie Selbstmutilation und Federpicken hilfreich sein (Pollock 2005).

Vergiftungen

Sollte bei einer 4-Aminopyridin (Avitrol®) -Intoxikation eine Anfallstherapie mit Diazepam erfolglos bleiben, kann zusätzlich Phenobarbital eingesetzt werden (Cupta 2007).

Kontraindikationen

Niere

Phenobarbital darf bei einer schweren Nierenfunktionsstörung nicht eingesetzt werden (Ammer 2010).

Leber

Ausserdem ist das Medikament bei einer schweren Leberinsuffizienz sowie bei Anfällen, die durch eine Einschränkung der Leberfunktion (u.a. bei einem portosystemischem Shunt) hervorgerufen werden, kontraindiziert (Ammer 2010; Ramsey 2008c).

Reproduktion

Bei trächtigen und säugenden Tieren sollte Phenobarbital nicht verabreicht werden (Ammer 2010).

Intoxikation

Bei Intoxikationen durch Ivermectin, Moxidectin und zentral dämpfende Substanzen ist Phenobarbital kontraindiziert (Ammer 2010; Ramsey 2008c).

Herz-Kreislauf-System

Beim Einsatz bei Patienten mit einer Hypovolämie, Anämie oder Herz-Kreislauf-Erkrankung ist Vorsicht geboten (Plumb 2011).

Atmungstrakt

Nur mit Vorsicht darf das Medikament bei Patienten mit einer respiratorischen Insuffizienz eingesetzt werden (Plumb 2011).

Stoffwechsel

Liegt eine Hypoglykämie vor, darf der Wirkstoff nicht zur Anwendung kommen (Ramsey 2008c).

Unerwünschte Wirkungen

Leber

Zytotoxische Leberschäden, in Zusammenhang mit einem Anstieg der Leberenzyme, sind bei Hunden häufig anzutreffende Folgen einer Phenobarbital-Dauertherapie (Smith Bailey 2009; Plumb 2011). Insbesondere in hohen Serum-Konzentrationen ($\geq 30 - 40 \mu\text{g/ml}$) wirkt der Stoff toxisch auf die Leber (Boothe 2001b). Seltener kommt es zu idiosynkratischen akuten hepatotoxischen Reaktionen (Ammer 2010). Eine Lebertoxizität äussert sich mit klinischen Symptomen wie Anorexie, Sedation, Ataxie, Ikterus und Aszites (Thomas 2000a); es empfiehlt sich, das Medikament bei einem

Anstieg des Serum-Bilirubins, der Serum-Gallensäuren oder beim Auftreten einer Hypoalbuminämie abzusetzen (Plumb 2011).

Vitamin D3-Metabolismus

Eine Phenobarbital-Gabe kann mit einem Anstieg der hepatischen Clearance von Vitamin D₃ und einer erhöhten Produktion von 25-Hydroxyvitamin D₃ vergesellschaftet sein (Gascon-Barre 1986).

Haut

Die Langzeitgabe des Medikaments kann bei Hunden, aufgrund von auftretenden Hepatopathien zu schwerwiegenden, oberflächlichen nekrolytischen Dermatitis führen. Dabei sind typischerweise die Pfotenballen betroffen. Hautveränderungen, wie Hyperkeratose, Erythem, Krusten, Alopezie, Erosionen, Ulcerationen, Fissuren, Schuppen, Papeln und Pusteln können aber auch am mukokutanen Übergang der Maulschleimhaut, an den Genitalien, Nase, Ellbogen, Sprunggelenk, periokkular, abdominal und inguinal auftreten (March 2004).

Blut

Selten treten reversible Störungen des hämatopoetischen Systems auf (Ammer 2010). Bei Katzen (Smith Bailey 2009) ebenso wie bei Hunden wurde von Anämien, sowie von Leuko- und Thrombozytopenien berichtet (Jacobs 1998), die im Zusammenhang mit einer Phenobarbital-Therapie auftraten (Papich 2007a).

Fettstoffwechsel und Pankreas

Eine Kombinationstherapie mit Kaliumbromid und Phenobarbital steigert das Risiko einer Pankreatitis (Gaskill 2000). Bei Hunden die diese Medikamentenkombination über längere Zeit verabreicht bekommen (≥ 3 Monate), kann sich eine Hypertriglyceridämie entwickeln (Kluger 2008).

Hund und Katze

Zu den häufigsten Nebenwirkungen bei Hunden und Katzen zählen Sedation, Ataxie, Polyphagie und Polydypsie (Ammer 2010; Thurman 1990). Insbesondere zu Beginn der Therapie können Hunde mit Ängstlichkeit, Übererregbarkeit, Agitiertheit oder Lethargie reagieren (Thomas 2000a). Phenobarbital-assoziierte Dyskinesie (Störung eines Bewegungsablaufs) wird als weitere Nebenwirkung bei Hunden beschrieben (Kube 2006).

Überdosierung / Toxizität

Eine akute Phenobarbital-Intoxikation führt zu einer Depression des zentralen Nervensystems und zur kardiovaskulären- und respiratorischen Insuffizienz bis hin zum Koma (Khoutorsky 2008). Eine Langzeitanwendung und hohe Plasmakonzentrationen können mit Hepatotoxizität einhergehen (Boothe 2001b).

7.9 Primidon

Wirkungsort und -mechanismus

Primidon verstärkt den inhibitorischen Effekt von GABA-mediierten Chlorid-Kanälen (Papich 2007a; Ramsey 2008c).

Indikationen

Bei Hunden wird es ebenfalls zur Behandlung von Anfallsleiden, insbesondere bei fokalen und grossen, generalisierten epileptischen Anfällen eingesetzt (Löscher 1999e). Das Medikament kann ausserdem bei Pferden mit Krampfanfällen aufgrund von Kopftraumata oder Meningitiden verabreicht werden (Allen 1993a). Bei Katzen ist Primidon nicht erprobt (Allen 1993a) und bei dieser Spezies gilt es, den Wirkstoff nur mit äusserster Vorsicht (Plumb 2011), oder gar nicht anzuwenden (Ramsey 2008c).

Kontraindikationen

Nieren

Bei einer Niereninsuffizienz und einer Nephritis darf der Wirkstoff nicht eingesetzt werden (Ramsey 2008c; Boothe 2011; Plumb 2011).

Leber

Liegt eine Leberfunktionsstörung vor ist das Medikament kontraindiziert (Ramsey 2008c; Boothe 2011; Plumb 2011).

Überempfindlichkeit

Bei einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff ist Primidon kontraindiziert (Ramsey 2008c; Boothe 2011; Plumb 2011).

Atmung

Liegt eine respiratorische Insuffizienz vor, darf Primidon nur mit äusserster Vorsicht angewendet werden (Ramsey 2008c; Boothe 2011; Plumb 2011).

Katze

Einige Autoren empfehlen, das Medikament bei Katzen nicht, oder nur mit höchster Zurückhaltung einzusetzen (Ramsey 2008c; Boothe 2011; Plumb 2011).

Unerwünschte Wirkungen

Die unerwünschten Wirkungen von Primidon sind vergleichbar mit denen von Phenobarbital (Papich 2007a).

Nervensystem

Häufig treten nach Therapiestart Ängstlichkeit und Agitiertheit auf. Bei hohen Serumkonzentrationen können Sedation und Ataxie auftreten (Plumb 2002).

Haut

Barbiturate, darunter Primidon können zu einer hydropischen und/oder lichenoiden Dermatitis am Übergang von der Dermis zur Epidermis führen (Henricks 1987; Plumb 2011; Allen 1993a).

Herz-Kreislaufsystem

Von Tachykardie und Hyperventilation wurde berichtet (Plumb 2011; Allen 1993a).

Blut

Selten tritt eine megaloblastische Anämie auf (Plumb 2011; Allen 1993a).

Leber

Eine Erhöhung der Leberenzyme, hepatische Lipidose mit hepatozellulärer Hypertrophie/Nekrose und ein gesenktes Serumalbumin sind bei einer hochdosierten Dauertherapie öfters zu sehen (Plumb 2011).

Skelett

Primidon kann den Vitamin-D-Metabolismus beeinflussen und somit zu Knochenerkrankungen führen (Schaefer 2013).

Überdosierung / Toxizität

Sedation und Somnolenz bis hin zum Koma, Anorexie, Erbrechen und Nystagmus sind die am häufigsten auftretenden Anzeichen einer Überdosierung (Plumb 2011). Atemdepressionen schon in frühen Komastadien und Schock sind weitere lebensgefährliche Erscheinungen, die bei einer Intoxikation auftreten können (Schaefer 2013).

7.10 Clorazepat**Eigenschaften**

Clorazepat ist ein lang wirksames Benzodiazepin-Derivat und das Prodrug von N-Desmethyldiazepam (Nordazepam) (Ammer 2010). Die Substanz selbst ist wegen ihrer niedrigen Rezeptoraffinität kaum für die Benzodiazepinwirkung massgebend. Das Clorazepat bindet gering an den Rezeptoren. Erst sein Hauptmetabolit Nordazepam (N-Desmethyldiazepam) ist für die Wirkung verantwortlich. Die Umwandlung findet zum Teil schon kurz nach Einnahme im Magen statt (Plumb 2011; Hsu 2008). Ein weiterer wirksamer Metabolit des Clorazepats ist das Oxazepam (Schaefer 2013). Aufgrund der aktiven Metaboliten ist zu erwarten, dass das Wirkspektrum von Clorazepat in etwa dem des Diazepams entspricht, da dieses ebenfalls in Nordazepam und Oxazepam umgewandelt wird (Vernaud 2008).

Wirkungsort und -mechanismus

Der Wirkstoff gehört in die Stoffgruppe der Minor Tranquilizer und wirkt in erster Linie auf subkortikale Strukturen wie Thalamus, Hypothalamus und das limbische System im Zentralnervensystem anxiolytisch, sedativ und krampflösend (Plumb 2011; Schaefer 2013). Benzodiazepine sind allosterische Modulatoren des GABA_A-Rezeptors und verstärken die hemmende Neurotransmission. Sie erhöhen die Öffnungsfrequenz des Kanals, wodurch vermehrt Cl⁻ in die Zelle einströmt (Vernaud 2008). Dadurch kommt es zu einer Hyperpolarisation der Neurone und einer Reduktion der zellulären Erregbarkeit. In höheren Dosierungen unterdrückt es zusätzlich repetitive neuronale Entladungen durch Blockade spannungsabhängiger Na⁺-Kanäle (Ammer 2010). Der Wirkstoff scheint mitunter antagonistisch auf

Serotonin zu wirken und die Freisetzung von Acetylcholin im Zentralnervensystem zu vermindern (Plumb 2011).

Indikationen

Clorazepat wird meistens zusätzlich zu Phenobarbital bei refraktärer Epilepsie eingesetzt (Forrester 1990; Forrester 1993). Darüber hinaus können damit Verhaltensstörungen therapiert werden und es dient als Anxiolytikum (O'Neil 2001; Plumb 2011). In der Humanmedizin kommt es ausserdem bei Unruhe unter einem Alkohol-Entzug zur Anwendung (McEvoy 2007).

Kontraindikationen

Überempfindlichkeitsreaktion

Wenn eine Überempfindlichkeit gegenüber Benzodiazepinen vorliegt, sollte der Wirkstoff nicht eingesetzt werden (Plumb 2011).

Auge

Beim Vorliegen eines Engwinkelglaukoms ist Clorazepat kontraindiziert (Plumb 2011).

Leber

Liegt eine Leberfunktionsstörung vor, darf der Wirkstoff nicht angewendet werden (Plumb 2011).

Myasthenia gravis

Eine Myasthenia gravis kann verschlimmert werden (Plumb 2011).

Aggressionen

Clorazepat enthemmt ängstliche Tiere und kann bei diesen zu aggressivem Verhalten führen. Deshalb sollte es nicht, oder nur mit äusserster Vorsicht bei angriffslustigen Patienten eingesetzt werden (Plumb 2011).

Unerwünschte Wirkungen

Nervensystem

Zu den häufigsten, bei Hunden und Katzen beschriebenen Nebenwirkungen gehören Ataxie und Sedation (Plumb 2011). Diese unerwünschten Wirkungen treten in der Regel nur vorübergehend und in einer milden Form auf (Forrester 1990).

Überdosierung / Toxizität

Benzodiazepine verfügen über eine ausgesprochen grosse therapeutische Breite und sind nur gering toxisch. Letale Vergiftungen sind bei alleiniger Anwendung kaum zu erwarten (Ammer 2010; Schaefer 2013).

7.11 Lorazepam

Eigenschaften

Lorazepam ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der Benzodiazepine mit mittellanger Wirkdauer, der wie alle Benzodiazepine eine anxiolytische, antikonvulsive, sedierende und muskelrelaxierende Wirkung besitzt; in dieser Reihenfolge von stark nach schwach ausgeprägt (Schaefer 2013). Er ist bereits in einem niedrigen Dosierungsbereich therapeutisch wirksam und wirkt stärker anxiolytisch und tranquillisierend jedoch weniger ataktisch als Diazepam. Auffallend ist ein bei höherer Dosierung auftretender amnestischer Effekt (Appel 1971). Zur Behandlung eines Status epilepticus wirkt Lorazepam vergleichbar effektiv wie Diazepam (Plumb 2011; Walton 1990; Podell 1998b).

Wirkungsort und -mechanismus

Lorazepam, wie auch andere Benzodiazepine unterdrücken die subkortikalen Strukturen im ZNS (Plumb 2011). Der anxiolytische Effekt wird durch die Aktion an den Neuronen des limbischen Systems, inklusive Amygdala und an serotonergen, sowie noradrenergen Neuronen im Hirnstamm hervorgerufen (Seksell 2008). Benzodiazepine verfügen über eine hohe Bindungsaffinität an spezifischen GABA-Rezeptoren im ZNS und verstärken dabei die Wirkung von GABA auf die Öffnung von Chloridkanälen in den Zellmembranen und erhöhen so die hemmende Wirkung des GABA-ergen Transmittersystems (Schaefer 2013). Zudem wird die Ausschüttung oder der Umsatz von Acetylcholin im ZNS reduziert (Plumb 2011).

Indikationen

Hunde und Katzen

Lorazepam ist in der Tiermedizin ein wirksames Therapeutikum zur Unterbrechung eines Status epilepticus und kann anstelle von Diazepam eingesetzt werden (Plumb 2011). Es ist weniger zur Dauerbehandlung einer Epilepsie-Erkrankung geeignet (Löscher 2010a). Ausserdem wird der Wirkstoff beim Tier als Anxiolytikum, bei Zwangsverhalten, als Appetitstimulans, und zur Narkoseeinleitung verwendet (Ammer 2010; Kanthasamy 2008; Plumb 2011).

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit

Der Wirkstoff ist kontraindiziert bei einer Überempfindlichkeit gegenüber Benzodiazepinen oder einen der Hilfsstoffe (Crowell-Davis 2006a; Schaefer 2013).

Atmung

Zudem darf er bei einer respiratorischen Insuffizienz nicht zur Anwendung kommen (Crowell-Davis 2006a).

Funktionsstörungen der Leber

Bei einer schweren Leberinsuffizienz ist das Medikament kontraindiziert (Crowell-Davis 2006a; Schaefer 2013).

Niereninsuffizienz

Leidet der Patient an einer Funktionsstörung der Nieren, ist Lorazepam nicht anzuwenden (Crowell-Davis 2006a; Schaefer 2013).

Augen

Der Wirkstoff ist kontraindiziert beim Vorliegen eines Engwinkel-Glaukoms (Crowell-Davis 2006a; Schaefer 2013).

Nervensystem

Bei komatösen Zuständen darf Lorazepam nicht verabreicht werden (Crowell-Davis 2006a; Schaefer 2013).

Herz-Kreislauf

Bei Schock- oder Kollapszuständen ist das Medikament nicht anzuwenden (Crowell-Davis 2006a; Schaefer 2013).

Aggressive Tiere

Es sollte ausserdem bei aggressiven Tieren nur mit äusserster Vorsicht eingesetzt werden, da das Medikament enthemmend wirkt (Crowell-Davis 2006a; Schaefer 2013).

Unerwünschte Wirkungen

Lokale Nebenwirkungen

Eine versehentliche intraarterielle Injektion kann Nekrosen hervorrufen. Deshalb ist auf eine strikte intravenöse Applikation zu achten (McEvoy 2007; Plumb 2011; Schaefer 2013).

Systemische Nebenwirkungen

Lorazepam kann, wie alle Benzodiazepine, eine lebensbedrohliche Atem-Insuffizienz auslösen. Besondere Vorsicht ist daher bei Patienten mit eingeschränkter respiratorischer Funktion geboten. Desweiteren wurde beim Menschen unter Anwendung von Benzodiazepinen über schwere anaphylaktische Reaktionen, wie Angioödem mit Beteiligung der Zunge, Glottis oder Larynx, berichtet. Bei einigen Patienten manifestierten sich weitere Symptome wie Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen (Schaefer 2013). Bei Hunden und Katzen können Benzodiazepine Appetit-steigernd wirken und können zudem Aggressionen, Aufregung und gesteigerte Aktivität hervorrufen. Insbesondere zu Beginn der Therapie, in hohen Dosierungen oder nach Dosiserhöhung können Ataxie, Somnolenz und Lethargie auftreten (Plumb 2011). Diese Nebenwirkungen verschwinden jedoch mit der Zeit oder wenn die Dosierung gesenkt wird (Kanthasamy 2008; Schrappe 1971).

Überdosierung / Toxizität

Eine Intoxikation kann sich in Symptomen wie Verwirrung, Letargie, Somnolenz und herabgesetzten Reflexen äussern. Eine sehr hohe Überdosierung kann zu Ataxien, Blutdruckabfall, Koma und selten zum Tod führen (Plumb 2011).

7.12 Felbamat

Wirkungsort und -mechanismus

Felbamat wirkt im ZNS und reduziert dort die exzitatorische Neurotransmission (Plumb 2011) indem es die Reizschwelle erhöht und die Anfallsausbreitung vermindert (NCBI 2011 cont.). Die Wirkung beruht auf einer Verstärkung der GABA-vermittelten neuronalen Hemmung und Reduktion der erregenden Neurotransmission durch einen Antagonismus an NMDA (N-methyl-D-aspartat)-Rezeptoren, einem Subtyp der Glutamaterezeptoren. Dadurch kommt es zu einer Blockierung von exzitatorisch wirkenden Aminosäuren und die Anfallsaktivität wird unterdrückt (Rho 1994; NCBI 2011 cont.; Potschka 2009). Ferner hemmt es die aktivitätsabhängige Öffnung von spannungsabhängigen Na⁺-Kanälen und senkt so dauerhaft hochfrequente Aktionspotentiale (Plumb 2011; Ammer 2010).

Indikationen

Felbamat ist ein Antiepileptikum zur Mono- oder Kombinationstherapie bei Hunden mit generalisierten und/oder komplexen partiellen epileptischen Anfällen (Plumb 2011).

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit

Bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Carbamat ist Felbamat kontraindiziert (Plumb 2011). und darf nicht eingesetzt werden, wenn anamnestisch

Funktionsstörungen der Leber

Das Medikament darf nicht eingesetzt werden, wenn anamnestisch eine Leberfunktionsstörung vorliegt (Schaefer 2013; Ruehlmann 2001).

Blut

Besteht eine Blutdyskrasie, Neuto- und / oder Thrombozytopenie, darf Felbamat nicht zum Einsatz kommen (Schaefer 2013; Ruehlmann 2001).

Unerwünschte Wirkungen

Nervensystem

Tremor, Speicheln, Gliedersteife, Unruhe und Aufregung (Agitiertheit) sind häufige Nebenwirkungen beim Hund (Plumb 2011).

Sinnesorgane

Unter einer Felbamat-Therapie kann sich eine Ketatokonjunktivitis sicca (KCS) manifestieren (Plumb 2011; Schaefer 2013).

Verdauung

Ausserdem können bei einer Kombinationstherapie mit einem zusätzlichen Antiepileptikum Übelkeit, Erbrechen, Anorexie und Gewichtsverlust auftreten (Plumb 2011; Schaefer 2013).

Blut

Ferner wurde von hämatologischen Störungen, wie aplastische Anämie, Thrombozyto-, Lympho- und Leukopenie infolge einer Knochenmarkssuppression, berichtet (Plumb 2011; Schaefer 2013).

Überdosierung / Toxizität

Felbamat hat eine breite therapeutische Sicherheitsspanne (Vernaud 2008).

7.13 Imepitoin

Eigenschaften

Imepitoin ist ein zentral wirksames Antiepileptikum. Neben seiner antikonvulsiven Wirkung besitzt es zudem anxiolytische, jedoch keine sedativen Eigenschaften (Rundfeldt 2014a).

Wirkungsort und -mechanismus

Die hauptsächliche Wirkung beruht auf dem partiellen Agonismus mit geringer Affinität zur Benzodiazepin-Bindungsstelle, an verschiedenen Untereinheiten des GABA-A-Rezeptors im ZNS (Sigel 1998; Michel 2013; Löscher 2013). Darüber hinaus agiert das Arzneimittel als schwacher Kalziumkanal-Blocker, was zu seiner antikonvulsiven Wirkung beitragen kann (Rieck 2006; EMEA 2012).

Indikationen

Das Medikament stellt das erste, speziell für den Hund entwickelte Antiepileptikum dar und wird zur Reduktion der Häufigkeit generalisierter Anfälle bei idiopathischer Epilepsie, hauptsächlich als Monotherapeutikum eingesetzt (Michel 2013; Demuth 1997 cont.).

Kontraindikationen

Hunde unter 5 kg Körpergewicht

Imepitoin sollte bei Hunden mit weniger als 5 kg Körpergewicht nicht zum Einsatz kommen (EMEA 2012).

Leber

Der Wirkstoff ist bei schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert (EMEA 2012).

Nieren

Von der Anwendung an Tieren mit einer Niereninsuffizienz wird abgeraten (EMEA 2012).

Herz-Kreislaufsystem

Bei einer Beeinträchtigung des Herz-Kreislaufsystems darf Imepitoin nicht eingesetzt werden (EMEA 2012).

Unerwünschte Wirkungen

Gastrointestinal- und Harntrakt

Als häufigste, oft reversible Nebenwirkung wird Polyphagie, insbesondere zu Beginn der Therapie, beobachtet. Ausserdem kann es zu Erbrechen und Durchfall, sowie einer Polydipsie und Polyurie kommen (Löscher 2004).

ZNS

Zu den möglichen weiteren unerwünschten Wirkungen gehören Störungen des Zentralnervensystem mit Ataxie, Desorientiertheit, Gleichgewichts- und Koordinationsstörungen, eine herabgesetzte motorische Aktivität, Hyperaktivität mit Unruhe, Geräuschempfindlichkeit, Nickhautvorfall und ein eingeschränktes Sehvermögen (EMA 2012).

Blut

Zudem konnte eine leichte Zunahme, jedoch ohne Überschreiten der physiologischen Referenzbereiche, vom Kreatinin- und Cholesterol-Plasmaspiegel bei Hunden verzeichnet werden (EMA 2012).

Überdosierung / Toxizität

Als niedrig-affiner partieller Agonist ist es nicht in der Lage, eine mittlere oder starke Aktivierung der Benzodiazepin-Bindungsstelle, und damit unerwünschte Wirkungen wie Sedation und Muskelrelaxation, auszulösen (Michel 2013). Vergiftungssymptome äussern sich als ZNS-Störungen (Hypokinesie, herabgesetzter Muskeltonus, Verlust der Reflexe), Hypothermie und Speicheln (EMA 2012).

7.14 Levetiracetam

Wirkungsort und -mechanismus

Synaptisches Vesikelprotein SV2A

SV2 ist ein integrales Membranprotein, welches bei allen synaptischen Vesikeln in drei Isoformen vorkommt: SV2A, SV2B und SV2C. SV2A ist das am weitesten verbreitete. Man findet es ubiquitär im Zentralnervensystem sowie in endokrinen Zellen (Lynch 2004). Die molekulare Wirkung von SV2A ist unbekannt, es dürfte aber am Calcium- und ATP-Transport beteiligt sein (Gillard 2006) und bei der Freisetzung von Neurotransmittern eine wesentliche Rolle spielen (Ammer 2010; Schaefer 2012). Levetiracetam bindet an das synaptische Vesikelprotein SV2A im Gehirn. Die Affinität und Interaktion an der Bindungsstelle korreliert mit dem Grad der antikonvulsiven Aktivität (Lynch 2004).

Ca²⁺- und Na⁺-Kanäle

Der Wirkstoff beeinflusst den intraneuronalen Ca²⁺-Spiegel, indem er den durch N-Typ-Kanäle vermittelte Ca²⁺-Strom partiell hemmt, sowie die Freisetzung von Ca²⁺ aus intraneuronalen Speichern vermindert (Schaefer 2012). Eine Hemmung spannungsaktivierter Na⁺ und T-Typ-Ca²⁺-Kanäle ist nicht am Wirkungsmechanismus beteiligt (Rigo 2002). Eine Studie an isolierten Neuronen der CA3-Region des Hippocampus von erwachsenen Meerschweinchen ergab, dass der Wirkstoff den

Na^+ -abhängigen $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ Austausch mindert, dadurch die Neuronen acidifiziert und den pH senkt. Diese intrazelluläre Ansäuerung, trägt offenbar dazu bei, epileptiforme Aktivitäten abzuschwächen (Leniger 2004).

GABA-, Glutamat- und Glycin-Rezeptoren

Levetiracetam beeinflusst die GABA-erge Neurotransmission nicht. Es besitzt keine Affinität zu GABA- oder Glutamat-Rezeptoren und interagiert nicht direkt mit der Benzodiazepin-Bindungsstelle (Margineanu 2003). Auch wurde keine direkte Auswirkung an Glycin- gesteuerten Ionenkanälen beobachtet (Rigo 2002). Der Wirkstoff kehrt aber partiell die Reduktion der GABA- und Glycin- gesteuerten Ströme um, die durch Zink und β -Carbolin (ein inverser Agonist der Benzodiazepin-Bindungsstelle) induziert werden (Rigo 2002; Lukyanetz 2002) und bewirkt Änderungen des GABA-Umsatzes im Striatum vom Grosshirn, indem es signifikant die spontane neuronale Aktivität in der Substantia nigra pars reticulata verringert (Löscher 1996). Levetiracetam ist assoziiert mit einer wesentlichen Reduktion des Taurin-Levels im Hippocampus und frontalen Cortex (Tong 2001). Taurin wirkt als Agonist mit niedriger Affinität an den GABA_A -Rezeptoren (El Idrissi 2003).

Indikationen

Allgemein

Levetiracetam ist ein Antikonvulsivum und wird in der Humanmedizin als Monotherapie oder Zusatzmedikament bei partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, bei myoklonischen sowie tonisch-klonischen Anfällen eingesetzt (Schaefer 2012). Bei Hunden und Katzen kann der Wirkstoff zur Mono- oder Kombinationstherapie verschiedener Ausprägungen der Epilepsie eingesetzt werden (Cizinauskas 2005). Der Wirkstoff ist eine gute Wahl zur antiepileptische Monotherapie, wenn die unerwünschten Wirkungen möglichst gering gehalten werden sollen. Ebenfalls als Zusatztherapeutikum wirkt Levetiracetam sehr effektiv (Volk 2008). Zusätzlich zu Phenobarbital und/oder Kaliumbromid verabreicht, kann es eine Reduktion der Anfallsfrequenz von bis zu 54 % bewirken (Steinberg 2004).

Hund

Status epilepticus und repetitive Anfälle

Levetiracetam ist ein sicherer, potenter Wirkstoff zur Behandlung des Status epilepticus und von akuten repetitiven Anfällen bei Hunden (Hardy 2012).

Präoperative Behandlung der chirurgischen Versorgung des kongenitalen portosystemischen Shunt

Bei Hunden mit kongenitalem portosystemischem Shunt, welche chirurgisch mit einem Ameroid Konstriktor (ein Metallring mit einer inneren Bande aus hygroskopisch wirkendem komprimierten Kasein, zur schrittweisen Einengung des Shuntgefässes) versehen werden, verringert das Medikament das Risiko von postoperativen Anfällen und Todesfällen (Fryer 2011).

Zusatztherapie zu Phenobarbital und Bromiden

Während beim Hund Phenobarbital und/oder Bromid das Mittel der Wahl bei der Behandlung von Epilepsie darstellt, kann Levetiracetam als zusätzliches antikonvulsives Medikament eingesetzt werden, falls die gewünschte Wirkung mit den beiden oben genannten Medikamenten ausbleibt (Platt 2010).

Katze

Zusatzbehandlung zu Phenobarbital

Bei Katzen, welche trotz Phenobarbital-Gabe noch Anfälle zeigen, stellt der Wirkstoff eine gute Zusatztherapie dar (Thomas 2010) und wird gut vertragen (Bailey 2008).

Monotherapie

Sollte Phenobarbital nicht toleriert werden, kann ein Therapieversuch mit Levetiracetam alleine eingeleitet werden (Plumb 2011).

Neuroprotektivum bei Schädelhirntrauma

Versuche an Nagern mit experimentell induzierter Gehirnschämie und Schädelhirntrauma haben ergeben, dass Levetiracetam neuroprotektiv wirkt. Deshalb wird es in der Humanmedizin prophylaktisch bei Patienten eingesetzt, welche aufgrund von Subarachnoidalblutungen und Schädelhirntraumata ein erhöhtes Risiko für Anfälle haben (Wang 2006b; Hanon 2001).

Unerwünschte Wirkungen

Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen gehören Schwäche, Müdigkeit und Schwindel (McNamara 2011). Weiter wird von Kopfschmerzen, Atemwegsinfektionen und Angstzuständen als Nebenwirkungen von Levetiracetam beim Menschen berichtet (Patterson 2008).

Überdosierung / Toxizität

Gemäss Langzeittoxizitätsstudien bei Hunden erwies sich Levetiracetam als ein extrem sicherer Wirkstoff (Steinberg 2004) mit einem hohen therapeutischen Index (Plumb 2011). Das Potential für Vergiftungen ist klein. Es gibt keine Daten über toxische Effekte bei der Katze (Carnes 2011).

7.15 Kalium- und Natriumbromid

Eigenschaften

Kalium- und Natriumbromid werden bereits seit 1857 in der Epilepsietherapie eingesetzt. Während Bromide aufgrund ihrer geringen therapeutischen Breite in der Humanmedizin durch neuere Substanzen verdrängt wurden, werden Bromsalze in der Veterinärmedizin auch heute noch angewendet (Ammer 2010).

Wirkungsort und -mechanismus

Die antiepileptische Wirkung wird durch den Bromidanteil bedingt. Im Organismus werden Bromidionen nicht von Chloridionen differenziert. Bromidionen konkurrieren

demnach mit Chloridionen um den transmembranen Transport, was zu einer Hyperpolarisation der Membranen führt, die Krampfschwelle erhöht und die Ausbreitung von epileptischen Entladungen limitiert (Vaughan-Scott 1999; Plumb 2011). Die Hemmung der Carboanhydratase durch Bromidionen und ein dadurch behinderter Chloridtransport mit einhergehender intrazellulären Azidose, könnte ein weiterer Wirkmechanismus sein (Schwartz-Porsche 1991). *In-vitro* steigern Bromide GABA-aktivierte Hirnaktionsströme und verstärken GABA-erge inhibitorische postsynaptische Potenziale (Boothe 2011). Zudem scheint der Wirkstoff die Bildung hemmender Synapsen zu induzieren (Lowrimore 1987).

Indikationen

Hund

Bromide werden insbesondere als Zusatzmedikation eingesetzt, wenn mit Phenobarbital oder Primidon (dieses wird im Organismus zu Phenobarbital abgebaut) bei schwierig therapierbaren Epilepsieformen keine zufriedenstellende Anfallskontrolle erzielt wird (Ammer 2010; Thomas 2000a; Plumb 2011; Allen 1993a; Boothe 2012; Hsu 2008). Dabei sind die besten therapeutischen Resultate bei reinen generalisierten, tonisch-klonischen Anfällen, dem Grand-mal-Anfall zu sehen. Gemischte und tonische Anfälle sprechen weniger oder gar nicht darauf an (Schwartz-Porsche 1991).

Katze

Bei der Katze wird Kaliumbromid dann eingesetzt, wenn Phenobarbital zu keiner zufriedenstellenden Anfallskontrolle, oder zu idiosynkratischen Reaktionen wie z.B. Neutropenie führt (Platt 2001). Jedoch wird die Anwendung aufgrund der häufig auftretenden allergischen Pneumonitiden und den damit verbundenen, mitunter lebensbedrohlichen, asthmatischen Reaktionen, von vielen Autoren gänzlich abgelehnt (Hsu 2008; Ammer 2010; Thomas 2010; Vernaud 2008; Plumb 2011). Ausserdem ist das Antiepileptikum bei dieser Tierart nicht besonders wirksam (Smith Bailey 2009; Boothe 2002b).

Pferd

Kaliumbromid kann beim Pferd dann eingesetzt werden, wenn die Anfälle mit Phenobarbital nicht zufriedenstellend unter Kontrolle zu bringen sind (Dowling 2004a).

Vogel

Der Einsatz von Kaliumbromid bei einem Afrikanischen Graupapagei blieb erfolglos. Das Medikament wurde durch andere Antiepileptika ersetzt, da es schwierig war, bei dieser Spezies adäquate Serumkonzentrationen zu erreichen. Dahingegen wurde Kaliumbromid erfolgreich bei einem Weisshaubenkakadu angewendet (Beaufrière 2011).

Kontraindikationen

Monotherapie bei Kleintieren

Obwohl viele Tierärzte bei Tieren mit idiopathischer Epilepsie Kaliumbromid als das initiale Medikament der Wahl verwenden, raten einige Autoren von einer Monotherapie aufgrund der geringen therapeutischen Breite, der schlechten Steuerbarkeit und der damit verbundenen Vergiftungsgefahr ab (Löscher 2010a; Ammer 2010).

Katzen

Bei Katzen wird die Anwendung von Bromidsalzen anlässlich der häufig beobachteten asthmatischen Reaktionen von vielen Autoren abgelehnt (Ammer 2010; Thomas 2010; Smith Bailey 2009; Podell 2013; Plumb 2011).

Nierenfunktionsstörungen

Bei Tieren mit einer Nierenfunktionsstörung ist der Wirkstoff kontraindiziert oder bei dessen Verabreichung zumindest Vorsicht geboten (Plumb 2011; Dowling 1999a).

Unerwünschte Wirkungen

Gastrointestinal- und Harntrakt

Gastrointestinale Störungen wie Anorexie, Obstipation und Gastritis werden in unterschiedlichen Ausprägungen beobachtet, Polydipsie und Polyurie sind ausserdem häufig beschriebene Nebenwirkungen (Thomas 2010; Plumb 2011; Podell 1993).

Nervensystem

In hohen Dosen verabreicht, kann es zu sedativen Nebenwirkungen und Verhaltensänderungen, wie erhöhte Reizbarkeit kommen (Löscher 2010a; Ammer 2010; O'Neil 2001; Baird-Heinz 2012; Ho 2010). Nachhandschwäche und Ataxie werden häufig beschrieben (Thomas 2010) und können bis zu drei Wochen andauern (Schwartz-Porsche 1991; Plumb 2011).

Pankreas

Die Induktion einer Pankreatitis ist sowohl unter einer Bromid-Monotherapie, als auch bei einer Kombinationstherapie mit Phenobarbital oder Primidon möglich (Thomas 2010; Plumb 2011) (Gaskill 2000; Ammer 2010; Taylor 2006b; Löscher 2010a).

Atemwege

Bei Katzen kann es zu lebensbedrohlichen asthmatischen Nebenwirkungen mit Husten und Dyspnoe kommen (Hsu 2008; Löscher 2010a; Plumb 2011).

Haut

Eine chronische Bromsalzvergiftung der Haut geht mit Dermatitis, Juckreiz und Knotenbildung einher (Thomas 2010; Ammer 2010).

Überdosierung / Toxizität

Anwendungssicherheit

Bromide haben eine nur geringe therapeutische Breite (Ammer 2010). Zu chronischen Bromid-Intoxikationen kommt es insbesondere dann, wenn sich die therapeutische Serumkonzentration im oberen Bereich bewegt (Thomas 2010).

Akute Toxizität

Auftretende Todesfälle bei einer akuten Intoxikation sind selten, da es meistens zuvor zu spontanem Erbrechen kommt (Schwartz-Porsche 1991).

Chronische Toxizität (Bromismus)

Bromismus ist eine dosisabhängige Vergiftung des Nervensystems, welche in verschiedenartigen neurologischen Symptomen in Erscheinung tritt (Rossmeisl 2009).

Symptome

Eine Überdosierung äussert sich mit profunden ZNS-Störungen wie Schwäche, Stupor, hochgradige Sedation bis hin zu komatösen Zuständen, Ataxie, Tremor, Übererregbarkeit, Nachhandschwäche, Tetra- und Paraparese (Plumb 2011; Rossmeisl 2009). Neben neurologischen Symptomen, werden auch Muskelschmerzen, propriozeptive Defizite, Anisokorie, Hyporeflexie, Blindheit, Verhaltensauffälligkeiten, Dysphagie und Megaoesophagus gesehen (Plumb 2011) (Thomas 2010).

7.16 Haloperidol

Eigenschaften

Haloperidol ist ein Antipsychotikum aus der Substanzgruppe der Butyrophenone. Butyrophenone werden den hochpotenten Antipsychotika zugeordnet und zeichnen sich durch eine starke, antidopaminerge Wirkung aus (Schaefer 2013), die mit einem antiemetischen Effekt und, in hohen Dosen, mit einer ausgeprägten motorischen Antriebshemmung einhergeht. Ihnen fehlt eine antihistaminerge und anticholinerge Komponente. Die zentrale und periphere adrenolytische Wirkung ist schwach ausgebildet (Ammer 2010).

Wirkungsort und -mechanismus

Seine ausgeprägte antipsychotische Wirkung ist auf eine Dopaminrezeptorblockade im Mesocortex und limbischen System zurückzuführen. Zudem wirkt es in den Basalganglien des nigrostriatalen Systems, welches wahrscheinlich die Ursache für extrapyramidal-motorische Störungen darstellt. Die peripheren, antidopaminergen Effekte erklären die Wirksamkeit bei Übelkeit und Erbrechen und die Relaxation der gastrointestinalen Sphinkter. Zusätzlich kann es zu einer Hyperprolaktinämie kommen, was zu unerwünschten Effekten führen kann (Schaefer 2013).

Indikationen

Hunde und Katzen

Beim Kleintier kommt Haloperidol als Beruhigungsmittel und Antiemetikum zur Anwendung (Ammer 2010).

Grosstiere

Butyrophenonderivate werden beim Grosstier nur selten eingesetzt. Ihre Wirkung ist vor allem bei Pferd und Rind unsicher (Löscher 2010a).

Papageien

Bei Papageien wird Haloperidol bei Automutilation und Federpicken angewendet. Dabei kann bei der erstgenannten Verhaltensstörung ein grösserer Therapieerfolg verzeichnet werden (Seksal 2008). Kakadus, Mönchssittiche und Agaporniden scheinen besser auf eine Therapie anzusprechen als andere Papageien-Arten (Allen 2005).

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit

Das Medikament darf nicht eingesetzt werden wenn eine bekannte Überempfindlichkeit auf einen der Inhaltsstoffe besteht (McEvoy 2007; Schaefer 2013).

Nervensystem

Es ist kontraindiziert bei komatösen Zuständen und schweren toxischen zentralnervösen Depressionen durch zentraldämpfende Arzneimittel (McEvoy 2007; Schaefer 2013).

Leber

Da Haloperidol vorwiegend in der Leber metabolisiert wird, ist beim Einsatz an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht geboten (McEvoy 2007; Schaefer 2013).

Schilddrüse

Beim Vorliegen einer Hyperthyreose, sollte eine antipsychotische Therapie nur mit grösster Zurückhaltung erfolgen (McEvoy 2007; Schaefer 2013).

Reproduktion

Der Wirkstoff erscheint in der Muttermilch und sollte während der Säugezeit nicht verabreicht werden (McEvoy 2007; Schaefer 2013).

Unerwünschte Wirkungen

Kardiovaskuläres System

Selten wurde über eine QT-Verlängerung und/oder Kammerarrhythmie berichtet (Schaefer 2013).

ZNS / Krampfanfälle

Haloperidol kann die Anfallsschwelle herabsetzen. Deshalb sollte der Wirkstoff nur mit Vorsicht bei Epilepsie-Patienten eingesetzt werden (McEvoy 2007). Wie bei allen Antipsychotika können beim Menschen extrapyramidale Symptome auftreten (Allen

2005) wie zum Beispiel Tremor, Rigidität, Hypersalivation, Bradykinesie, Akathisie und Dystonie (Schaefer 2013). (Schaefer 2013).

Leber

Selten traten Fälle von Leberfunktionsstörungen oder Hepatitis auf (Schaefer 2013).

Gesäuge

Zu den hormonellen Wirkungen von neuroleptischen Antipsychotika zählt eine Hyperprolaktinämie, die wiederum eine Galaktorrhö und Gynäkomastie herbeiführen kann (Schaefer 2013).

Vögel

Bei Vögeln treten als Nebenwirkungen Inappetenz, Depresssion, Anorexie, Aufregung und Reizbarkeit auf. Graupapageien und Mönchssittiche zeigten zudem Desorientiertheit und abnormes Verhalten (Allen 2005). Von Todesfällen bei Aras wurde berichtet (Seksel 2008).

Überdosierung / Toxizität

Akute toxische Wirkungen äussern sich hauptsächlich als Störungen im zentralen Nerven- und Herz-Kreislauf-System (Schaefer 2013).

8 Resultate

8.1 Anwendung der Wirkstoffdatenbank

Auf der Homepage des Instituts für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich sind unter <http://www.vetpharm.unizh.ch> die Daten zur klinischen Pharmakologie und Toxikologie abrufbar. Unter der Überschrift CliniPharm/CliniTox kann auf die einzelnen Teilbereiche Tierarzneimittelkompendium, Wirkstoffdatenbank, Veterinärprodukte, Toxikologie/Giftpflanzen, Pharmacovigilance und Informationen zum Projekt zugegriffen werden. Durch Anwählen des Links "Wirkstoffdaten" gelangt der Anwender auf die Hauptseite der Wirkstoffdatenbank. Diese kann aber auch direkt unter <http://www.clinipharm.ch> angewählt werden.



Abbildung 13 Hauptseite der Wirkstoffdatenbank CliniPharm

Der Anwender hat nun verschiedene Möglichkeiten, um die Informationen über einen Wirkstoff zu finden. Ist der Wirkstoff bekannt, kann dieser direkt in das Feld "Wirkstoff suchen" eingegeben werden. Er kann auch mit alphabetischen Wirkstofflisten (Wirkstoffliste alphabetisch, Liste der Wirkstoffklassen) gesucht werden. Falls der Benutzer nach einer spezifischen Indikation, Spezies, Alter und Geschlecht des Patienten, Applikationsart oder nach einer bestimmten Wirkstoffklasse sucht, so steht ihm die "Multiparametrische Suche" zur Verfügung.

8.1.1 Suche mittels direkter Eingabe des Wirkstoffnamens

Der volle Wirkstoffname oder ein Teil davon kann in das entsprechende Datenfeld unter der Überschrift "Wirkstoff suchen" eingegeben werden. Wird zum Beispiel nach dem Wirkstoff Levetiracetam gesucht, kann Lev eingegeben werden und es erscheinen nach dem Anklicken des Feldes "Suchen" die unten aufgelisteten Substanzen:

The screenshot shows the CliniPharm website interface. On the left is a navigation menu with categories like 'Suchen/Index', 'Tierarzneimittel', 'Produkte & Futter', 'Wirkstoffdaten', 'Pharmakogenetik', 'VetVigilance', 'Rückstandsbeurteilung', 'Gesetzliche Grundlagen', 'Toxikologie/Giftpflanzen', 'CliniPharm/CliniTox', 'Links extern', and 'Homepage/Hilfe'. The main content area is divided into 'Fertige Listen' (with links to various lists like 'Wirkstoffliste / Wirkstoffklassen'), 'Wichtiger Hinweis' (stating that drug names in italics are not searchable), and 'Suchfunktionen'. The 'Suchfunktionen' section has a 'Wirkstoff suchen' field with 'Lev' entered and a 'Suchen' button. Below it is a 'Multiparametrische Suche' section with checkboxes for 'Therapeutische Einteilung', 'Spezies', 'Alter', 'Geschlecht', 'Applikationsart', and 'Wirkstoffklasse', each with a dropdown menu. At the bottom, it says 'Suchfunktionen mittels JAVA-Script (Client)'. The footer contains copyright information for 2013 and 2014.

Abbildung 14 Wirkstoffsuche mit direkter Eingabe von Lev

The screenshot shows the search results page for 'Lev'. The header indicates 'Suchergebnis' and 'Lev'. The main content area is titled 'Wirkstoffe / Inhaltsstoffe' and lists various substances with their corresponding active ingredients. The list includes: Amitriptylin = Levale, Campher = Levocampher, Levallorphan, Levallorphan = Levallorphan, Levamisol, Levamisol = Levamisolhydrochlorid, Levamisol = Levovermax, Levetiracetam, Levobupivacain, Levobupivacain = Levobupivacainhydrochlorid, Levomethadon, Levomethadon = Levomethadone, Levomethadon = Levomethadonhydrochlorid, Levothyroxin, Levothyroxin = Levothyroxin-Natrium, Levothyroxin = Levothyroxine, Levothyroxin = Levothyroxinum, Menthol = L-Menthol (Levomenthol), Naproxen = Aleve, Selagin = Levodaprenyl, West Nile-Virus, and West Nile-Virus = West Nile-Virus, inaktiviert. The footer contains copyright information for 2014.

Abbildung 15 Ergebnisse der Suche nach Lev

Durch Anklicken des gesuchten Wirkstoffs wird man direkt mit der Hauptseite der Wirkstoffdaten verbunden.

Levetiracetam - Chemie

Levetiracetam

Wirkstoffklasse: **Pyrrolidone & Pyrrolidinderivate**

Synonyme: **Keppra; Keppra XR; UCB-L 059; UCB-22055; (2S)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)butanamide; (S)-alpha-Ethyl-2-oxo-1-pyrrolidineacetamide**

Chemie CAS-Nummern: Levetiracetam = 102767-28-2 [PubChem](#)

Eigenschaften

Levetiracetam ist ein Pyrrolidon-Derivat mit dem chemischen Namen (S)-alpha-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidin-acetamide und der Summenformel $C_8H_{14}N_2O_3$, einem niedrigen Molekulargewicht von 170,21 g/mol und einem Schmelzpunkt von 117°C (O'Neil 2001; Genton 2000). Das weiße Ethylacetat-Kristall-Pulver ist geruchlos und schmeckt bitter. Es ist in Wasser sehr leicht löslich (104 g/100ml) (Patterson 2008), gut löslich in Chloroform (65,3 g/100ml) und Methanol (53,6 g/100ml), löslich in Ethanol (16,5 g/ml), kaum löslich in Acetonitril (5,7 g/100ml) und praktisch unlöslich in n-Hexan (Patsalos 2000). Levetiracetam ist chemisch nicht verwandt mit anderen antikonvulsiven Medikamenten (Schaefer 2012; Plumb 2011; O'Neil 2001; McNamara 2011; NCBI 2011 cont.).

Lagerung / Stabilität

Tabletten sowie orale Lösungen sollte bei 15 - 25°C aufbewahrt werden (Plumb 2011; Schaefer 2013).

Kompatibilität

Levetiracetam-Infusionskonzentrat erlaubt die Herstellung von Lösungen mit Natriumchlorid 0,9 %, Glukose 5 % oder Ringer Laktat für die intravenöse Verabreichung. Zudem ist es mit folgenden Arzneimitteln kompatibel: Lorazepam, Diazepam, Natrium-Valproat (Schaefer 2013).

©2014 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz.
Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.

Abbildung 16 Hauptseite der Wirkstoffdaten von Levetiracetam

8.1.2 Suche mittels alphabetischer Wirkstoffliste

Wählt der Anwender den Link "Wirkstoffliste alphabetisch" an, erscheint auf dem Bildschirm die Seite der Wirk- und Inhaltsstoffe in alphabetischer Reihenfolge. Der Anfangsbuchstabe des gewünschten Wirkstoffes oder die gesamte Liste kann nun angewählt werden.

Wirk- und Inhaltsstoffe in alphabetischer Reihenfolge

Überblick Datenbanken

Suchen/Index

Tierarzneimittel

Produkte & Futtermittel

Wirkstoffdaten

Pharmakogenetik

VetVigilance

Rückstandsbeurteilung

Gesetzliche Grundlagen

Toxikologie/Giftfuzenzen

CliniPharm/CliniTox

Links extern

Homepage/Hilfe

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

Gesamte Liste A - Z

Hinweis: Die Organismen und deren Extrakte sind jeweils nach den Chemikalien / reinen Stoffen separat aufgelistet.

©2014 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz.
Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.

Abbildung 17 Alphabetische Liste der Wirk- und Inhaltsstoffe

8.1.3 Suche mittels Wirkstoffklasse

Bei einer bekannten Wirkstoffklasse kann die Suche mit dem Link "Liste der Wirkstoffklassen" erfolgen. Der Anwender erhält dann eine Liste aller Wirkstoffe, welche dieser Wirkstoffklasse angehören und kann durch Anklicken eines Links die entsprechenden Wirkstoffe ansehen.



clini
CliniPharm CliniTox

Wirk- und Inhaltsstoffklassen

CliniPharm
Wirkstoffdaten

Übersicht Datenbanken

Suchen/Index

Tierarzneimittel

Produkte & Futtermittel

Wirkstoffdaten

Pharmakogenetik

VetVigilance

Rückstandsbeurteilung

Gesetzliche Grundlagen

Toxikologie/Giftpflanzen

CliniPharm/CliniTox

Links extern

Homepage/Hilfe

Chemikalien / reine Stoffe

- Acetamide (Amide)
- Acridin & Acridinderivate
- Aldehyde & Aldehydderivate
- Alkaloide & Alkaloidderivate
- Alkohole & Alkoholderivate
- Aluminium & Aluminiumverbindungen
- Aminoacetone & Aminoacetonderivate
- Aminoalkohole (Amine)
- Aminoglykoside / Aminoglykosidantibiotika
- Aminosäuren & Aminosäurenderivate
- Ammonium & Ammoniumverbindungen
- Amphenicol & Amphenicolderivate
- Androgene / Androstanderivate (Steroide)
- Anilide (Amide)
- Anorganische Gase
- Ansamycine / Ansamycinantibiotika
- Antigene (Peptide / Proteine)
- Antimon & Antimonverbindungen
- Anthrachinonglykoside
- Arsen & Arsenverbindungen
- Avermectine (Makrozyklische Laktone)
- Azaphenothiazinderivate
- Azepine & Azepinderivate
- Barbiturate & Barbitursäurenderivate

Abbildung 18 Liste der Wirkstoffklassen in alphabetischer Reihenfolge

8.1.4 Multiparametrische Suche

Diese Suchfunktion soll dem Anwender eine schnelle Suche der Wirkstoffe nach folgenden Kriterien ermöglichen:

- Therapeutische Einteilung
- Spezies
- Alter
- Geschlecht
- Applikationsart
- Wirkstoffklasse

Therapeutische Einteilung

Die im Rahmen dieser Dissertation abgehandelten Wirkstoffe werden der therapeutischen Gruppe „Nervensystem/ZNS/Analgetika“ zugeordnet.

www.clinipharma.ch / www.vetpharm.ch
ISSN: 1662-7717 - Impressum

CliniPharm
Wirkstoffdaten

Übersicht Datenbanken

Fertige Listen

- Suchen/Index
- Wirkstoffliste / Wirkstoffklassen
- Tierarzneimittel
- Neuenträge Fachinformationen
- Produkte & Futtermittel
- Pharmakogenetik (Gendefekte)
- Wirkstoffdaten
- Pharmakokinetiksimulation
- Nachweiszeiten Doping Pferd
- Pharmakogenetik
- Gesetzliche Grundlagen Schweiz
- Rückstandsbeurteilung
- Verbotene Wirkstoffe Nutztiere
- Neu zugelassene Wirkstoffe
- Masseinheiten / Umrechnungen
- Gesetzliche Grundlagen
- Wichtiger Hinweis
- Toxikologie/Giftpflanzen
- Wirkstoffname in Kursivschrift: noch keine Fachinformationen abrufbar
- CliniPharm/CliniTox
- Links extern
- Homepage/Hilfe

Suchfunktionen

Wirkstoff suchen

Multiparametrische Suche

- ☐ Therapeutische Einteilung
- ☐ Spezies
- ☐ Alter
- ☐ Geschlecht
- ☐ Applikationsart
- ☐ Wirkstoffklasse

Suchen Löschen

Suchfunktionen mittels JAVA Script (Client)

©2012 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz
Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten

Abbildung 19 Therapeutische Einteilung der antikonvulsiv und antidepressiv wirkenden Substanzen

Innerhalb der Gruppe "Nervensystem/ZNS/Analgetika" können unter den folgenden aufgelisteten Rubriken ausgewählt werden:

- Antiepileptika
- Verhaltensstörungen

Spezies

Die Suche nach einem Wirkstoff kann auf verschiedene Spezies eingeschränkt werden:

- Säuger: Haustiere (Katze, Hund, Pferd, Schwein, Rind, Schaf, Ziege)
- Säuger: Heim-, Zoo- und Wildtiere (Kaninchen, Maus, Ratte, Meerschweinchen, Chinchilla, Degu, Gerbil, Hamster, Igel, Hörnchen, Frettchen & Marder, Skunk, Wildwiederkäuer, Wildschweine, Kameliden, Elefanten, Grosskatzen, Wildkaniden, Bären, Affen, Wale, Delphine und Tümmler)
- Reptilien und Amphibien (Schildkröten, Schlangen, Echsen, Amphibien)
- Vögel (Geflügel, Enten & Gänse, Tauben, Papageien & Sittiche, Sing- und Käfigvögel, Greifvögel)
- Fische und Insekten (Fische, Bienen)

Bei dieser Dissertation wurden die folgenden Tierarten berücksichtigt:

- Katze
- Hund
- Pferd
- Rind
- Papageien/Sittiche
- Meerschweinchen
- Frettchen und Marder
- Gerbil
- Affen

Alter

Es kann zwischen neonatalen Tieren (Zeit um die Geburt bis 7. Lebenstag), Jungtieren und adulten Tieren unterschieden werden.

Geschlecht

Es kann nach dem weiblichen und männlichen Geschlecht gesucht werden. Das Geschlecht ist aber bei den, in dieser Dissertation berücksichtigten Daten der antikonvulsiv und antidepressiv wirkenden Substanzen nicht von Bedeutung.

Applikationsart

Bei den Antiepileptika und Antidepressiva kann nach folgenden Applikationsarten gesucht werden:

- oral
- intravenös
- intramuskulär
- subkutan
- nasal
- intraperitoneal

Wirkstoffklasse

Die Wirkstoffsuche kann auch nach der Wirkstoffklasse eingegrenzt werden. Für die antikonvulsiv wirkenden Substanzen ergeben sich folgende Auswahlmöglichkeiten:

- Diazepine & Diazepinderivate (Lorazepam)
- Dibenzazepine & Dibenzazepinderivate (Carbamazepin)
- Pyrrolidine & Pyrrolidinderivate (Ethosuximid)
- Pyrrolidone & Pyrrolidonderivate (Levetiracetam)
- Barbiturate & Barbitursäurederivate (Phenobarbital, Primidon)
- Imidazole & Imidazolderivate (Imepitoin, Phenytoin)
- Saccharide & Polysaccharide (Topiramat)
- Carbonsäuren & Carbonsäurederivate (Clorazepat)
- Sulfonamide & Sulfonamidderivate (Zonisamid)
- Aminosäuren & Aminosäurenderivate (Pregabalin)
- Carbamate (Felbamat)
- Natrium & Natriumverbindungen (Natriumbromid)
- Kalium & Kaliumverbindungen (Kaliumbromid)
- Phenyltriazin & Phenyltriazine (Lamotrigin)

Für das in dieser Arbeit beschriebene Antipsychotikum ergibt sich die folgende Auswahlmöglichkeit:

- Butyrophenone & Butyrophenonderivate (Haloperidol)



The screenshot shows the CliniPharm CliniTox website interface. The main header is pink and contains the text 'Wirkstoffklasse Diazepine & Diazepinderivate' on the left and 'CliniPharm Wirkstoffdaten' on the right. Below the header, there is a sidebar on the left with a list of navigation links: 'Übersicht Datenbanken', 'Suchen/Index', 'Tierarzneimittel', 'Produkte & Futtermittel', 'Wirkstoffdaten', 'Pharmakogenetik', 'VetVigilance', 'Rückstandsbeurteilung', 'Gesetzliche Grundlagen', 'Toxikologie/Giftpflanzen', and 'CliniPharm/CliniTox'. The main content area lists several benzodiazepines: Alprazolam, Brotizolam, Chlordiazepoxid, Clonazepam, Clonazepam, Diazepam, Flumazenil, Lorazepam, Midazolam, Nitrazepam, Oxazepam, Sarmazenil, and Temazepam. At the bottom of the page, there is a footer with copyright information: '©2014 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz. Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.'

Abbildung 20 Wirkstoffklasse der Diazepine

8.2 Anwendungsbeispiele

8.2.1 Fall 1

Signalement

Hund, Labrador-Retriever, männlich kastriert, 2 Jahre

Fragestellung

In einer Tierarztpraxis wird ein Hund mit generalisierten, tonisch-klonischen Anfällen vorgestellt und nach intensiven diagnostischen Massnahmen eine idiopathische Epilepsie diagnostiziert. Der behandelnde Tierarzt entschied sich den Wirkstoff Phenobarbital zur Epilepsie-Therapie einzusetzen.

Er öffnet die Hauptseite der Wirkstoffdatenbank (www.clinipharm.ch) und gibt den Begriff „Pheno“ ein.

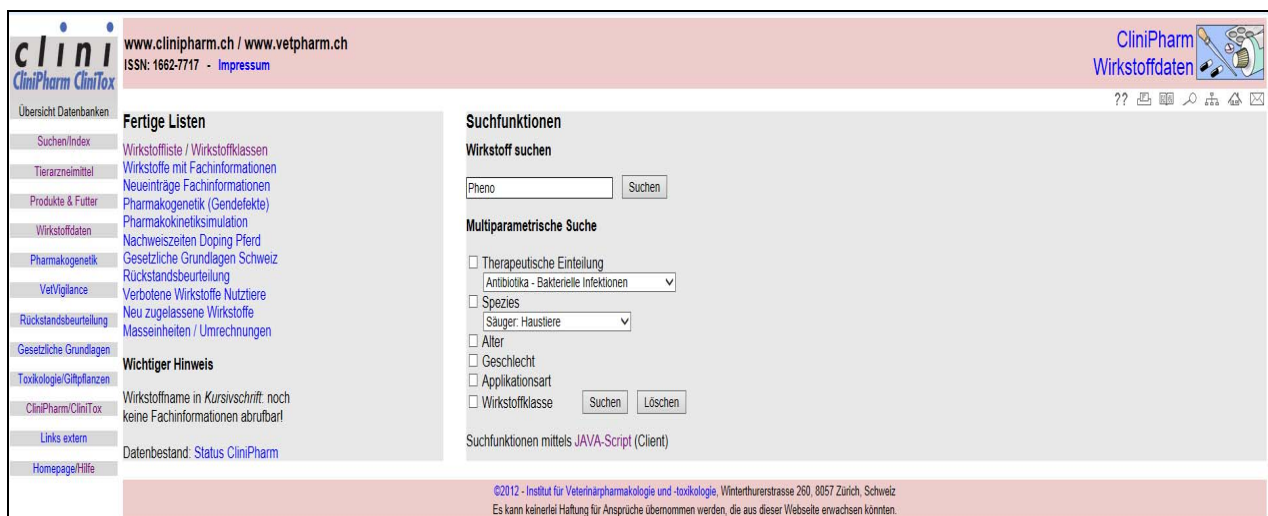


Abbildung 21 Hauptseite der Wirkstoffdatenbank

Das Suchergebnis mit dem Begriff Pheno ergibt die Resultate: Penicillin, Phenobarbital, Phenol, Phenoxybenzamin, Phenylphenol, Propofol und Resorcinol.

The screenshot shows the CliniPharm search results for the term 'Pheno'. The left sidebar contains a navigation menu with links like 'Suchen/Index', 'Tierarzneimittel', 'Produkte & Futtermittel', 'Wirkstoffdaten', 'Pharmakogenetik', 'VetVigilance', 'Rückstandsbeurteilung', 'Gesetzliche Grundlagen', 'Toxikologie/Giftfakten', 'CliniPharm/ClinTox', 'Links extern', and 'Homepage/Info'. The main content area is titled 'Suchergebnis > pheno' and lists various substances under the heading 'Wirkstoffe / Inhaltsstoffe'. The list includes Penicillin V (6-phenoxycetamidopencillanic acid), Phenobarbital (Phenobarbitalnatriumsalz, Phenobarbitalum, Phenobarbital, Phenobarbitone, Talpheno), Phenol, Phenoxybenzamin (Phenoxybenzamin, Phenoxybenzaminhydrochlorid), Phenylethanol, Phenylphenol (o-Phenylphenol, p-Phenylphenol), Propofol (2,6-Diisopropylphenol), and Resorcinol (3-Hydroxyphenol, m-Hydroxyphenol).

Abbildung 22 Das Suchergebnis mit dem Begriff „Pheno“

Durch Anklicken des Wirkstoffes Phenobarbital wird die erste Seite der Wirkstoffdaten geöffnet. Von hier kann der Tierarzt durch Anwählen der entsprechenden Links die Daten der gewünschten Rubriken (z.B. Chemie, Pharmakologie, Indikationen, Dosierungen, Präparate usw.) abrufen.

The screenshot shows the CliniPharm page for Phenobarbital - Chemie. The left sidebar contains a navigation menu with links like 'Phenobarbital', 'Suchen/Index', 'Chemie', 'Pharmakologie', 'Pharmakokinetik', 'Indikationen', 'Dosierungen', 'Kontraindikationen', 'Unerwünschte Wirk.', 'Toxizität', 'Interaktionen', 'Rückstandsbeurteilung', and 'Präparate'. The main content area is titled 'Phenobarbital - Chemie' and provides detailed information about the substance. It includes the Wirkstoffklasse (Barbiturate & Barbitursäurederivate), Synonyme (Phenobarbitalum, Phenylethylbarbituric acid, Phenylethylmalonylurea; Luminal; Luminal Sodium; Phenobarbitol; Phenobarbitone; Phenemalum; Fenobarbital; Eskabarb; Gardenal; Solifon; Talpheno), CAS-Nummern (50-06-6, 57-30-7), PubChem links, and a detailed description of the substance's properties, including its chemical structure, physical properties, and pharmacological effects. The page also includes sections for Lagerung / Stabilität, Kompatibilität, and a footer with copyright information.

Abbildung 23 Hauptseite des Wirkstoffeintrags Phenobarbital

Der Tierarzt sucht nun nach Informationen, ob Phenobarbital bei idiopathischer Epilepsie bei Hunden geeignet ist. Dafür wählt er die Rubrik "Indikationen" aus. Dort steht, dass Phenobarbital eine gute Wahl bei dieser Art von Epilepsie ist.

Phenobarbital - Indikationen

Kleintiere

Epilepsie & Krampfanfälle

Phenobarbital wirkt krampflösend und je nach Dosierung sedierend bis hypnotisch (Schaefer 2013). Der Wirkstoff gilt als Mittel der ersten Wahl zur Dauertherapie der caninen und feline idiopathischen Epilepsie (Ammer 2010) und ist bei 60 bis 80% der Hunde (Thomas 2000a), sowie 50 - 80% der Katzen bei dieser Epilepsieform wirksam (Pakozdy 2012). Er kann darüber hinaus als zusätzliches Notfallmedikament bei sekundären Anfällen, welche auf metabolische Störungen, Intoxikationen oder strukturelle Hirnläsionen zurückzuführen sind, eingesetzt werden (Ramsey 2008c).

Abbildung 24 Rubrik "Indikationen" des Wirkstoffeintrages Phenobarbital.

Der Tierarzt beschliesst, den Patienten mit Phenobarbital zu behandeln. Durch Anwählen der Rubrik "Dosierung" kann die empfohlene Dosierung unter dem Datenfeld "Hund – Phenobarbital – oral" eingesehen werden.

Pharmakologie	Epilepsie/Krampfanfälle
Indikationen	- initial 2 - 4 mg/kg 2 × täglich (Vaughan-Scott 1999)
Dosierungen	- initial einschleichend mit 3 - 5 mg/kg/Tag. Bei Ausbleiben des Therapieerfolges, kann die Dosierung vorsichtig schrittweise erhöht werden (Ammer 2010).
Kontraindikationen	- initial 2 - 3 mg/kg 2 × täglich (Ramsey 2008c; Platt 2012), oft muss nachträglich die Dosis erhöht werden um eine Serumkonzentration von 20 - 35 µg/ml aufrecht zu erhalten (Thomas 2000a).
Unersünte Wirk.	- initial 2 - 4 mg/kg/Tag 2 - 3 × täglich. Falls notwendig, kann die Dosis bis auf 18 - 20 mg/kg/Tag 2 - 3 × täglich erhöht werden (Dowling 1999a).
Toxizität	- 4 - 16 mg/kg/Tag. Die Tagesdosis kann auf 2 Gaben verteilt werden um Nebenwirkungen zu minimieren (Dowling 1994b).
Interaktionen	- initial 2 - 2,5 mg/kg 2 × täglich (Plumb 2011)
Rückstandsbewertung	- initial 2,5 - 3 mg/kg 2 × täglich (Plumb 2011)
Präparate	- initial 3,5 mg/kg 2 × täglich (Plumb 2011)
	- initial 2,5 mg/kg 2 × täglich. Um die therapeutische Serumkonzentration rascher zu erreichen, kann initial eine Dosis von 20 mg/kg intravenös appliziert werden (Plumb 2011).
	- 2 - 8 mg/kg 2 × täglich (Papich 2007a)
	- 1 - 2 mg/kg 2 × täglich. Die Dosis kann bis 16 mg/kg/Tag erhöht werden (Allen 2005)
	- 2 - 5 mg/kg 2 × täglich (Kornberg 2011; Vernaud 2006)
	- 1 - 3 mg/kg (Maximaldosis 5 - 7,5 mg/kg) 2 × täglich (Kraft 1999a)
	- 3 - 6 mg/kg/Tag, bei mangelhafter Wirkung kann nach Einstellung des Steady state die Dosis vorsichtig erhöht werden bis die Krämpfe sistieren oder Nebenwirkungen eine Dosiserhöhung nicht mehr zulassen. Teilweise sind Tagesdosen von bis zu 15 mg/kg (18 - 20 mg/kg/Tag (Vernaud 2006)) erforderlich (Ebert 2002).
	- initial 2,5 mg/kg 2 × täglich (Podell 1996). In der Folge soll die Dosis schrittweise innerhalb von 30 Tagen erhöht werden, um therapeutische Serumkonzentrationen von 20 - 40 µg/ml zu erreichen (Podell 1996a).
	- 5 - 6 mg/kg/Tag, als Einzeldosis am Abend. Bleiben die Anfälle weiter bestehen, kann die Dosis auf maximal 10 mg/kg/Tag gesteigert werden. Dabei ist auf das Auftreten von Überdosierungsreaktionen zu achten (Löschner 1999a).
	- 2 - 4 mg/kg 2 × täglich (Boothe 2011)
	oral

Abbildung 25 Rubrik "Dosierung" des Wirkstoffeintrages Phenobarbital

8.2.2 Fall 2

Signalement

Mönchssittich, männlich, 4 Jahre

Anamnese und klinische Untersuchung

Die Besitzerin berichtet, dass sich ihr Mönchssittich seit dem Verlust des Partnertieres die Federn anknabbert, abbeisst und ausreist. Der Tierarzt untersucht das Tier und kann klinisch keine Abnormalitäten bemerken. Er rät der Besitzerin, so rasch als Möglich ein neues Partnertier anzuschaffen. Zudem beschliesst er, den Sittich zwischenzeitlich mit einer antidepressiv wirkenden Substanz gegen das Federpicken zu behandeln.

Er entscheidet sich zur Anwendung der Multiparametrischen Suche mittels therapeutischer Einteilung und Spezies und wählt „Nervensystem/ZNS/Analgetika“ und „Vögel“ aus.

Abbildung 26 Anwendung der Multiparametrischen Suche

Anschliessend erhält er eine weitere Auswahl und er kann aus den verschiedenen Rubriken unter Nervensystem/ZNS/Analgetika "Verhaltensstörungen-Selbstmutilation" und unter der Spezies „Papageien und Sittiche“ auswählen.

Abbildung 27 Suchkriterien

Daraufhin erscheinen verschiedene Wirkstoffe, die für diese Indikation bei Papageien und Sittichen zur Verfügung stehen.

Abbildung 28 Auswahl der zur Verfügung stehenden Substanzen

Der Tierarzt entscheidet sich für Haloperidol und klickt auf diesen Link, um genauere Informationen über die Indikationen, sowie Dosierungsangaben zu finden.

The screenshot shows the 'Haloperidol - Chemie' page on the CliniPharm CliniTox website. The page is organized into a sidebar with navigation links (Haloperidol, Suchen/Indizes, Chemie, Pharmakologie, Pharmakokinetik, Indikationen, Dosierungen, Kontraindikationen, Unerwünschte Wirk., Toxizität, Interaktionen, Rückstandsbeurteilung, Präparate) and a main content area. The main content area includes sections for 'Eigenschaften', 'Lagerung/Stabilität', and 'Kompatibilität'. The 'Eigenschaften' section describes Haloperidol as a butyrophenone derivative with antipsychotic properties, providing molecular weight, melting point, and solubility data. The 'Lagerung/Stabilität' section states that the medication should be stored in light-protected containers at room temperature (15-30°C) and should not be frozen. The 'Kompatibilität' section notes that the solution should not be mixed with alkaline or buffered solutions. The footer contains copyright information for the Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz.

Abbildung 29 Hauptseite des Wirkstoffes Haloperidol

Der Tierarzt möchte nun wissen, ob er bei diesem Sittich Haloperidol einsetzen kann und wählt den Link "Indikationen".

Hier steht, dass sich Haloperidol zur Therapie des Federpickens/der Selbstmutilation eignet.

The screenshot shows the 'Haloperidol - Indikationen' page on the CliniPharm CliniTox website. The page is organized into a sidebar with navigation links (Haloperidol, Suchen/Indizes, Chemie, Pharmakologie, Pharmakokinetik, Indikationen, Dosierungen, Kontraindikationen, Unerwünschte Wirk., Toxizität, Interaktionen, Rückstandsbeurteilung, Präparate) and a main content area. The main content area includes sections for 'Mensch', 'Hunde und Katzen', 'Grosstiere', and 'Papageien'. The 'Mensch' section describes Haloperidol as a butyrophenone derivative used for antipsychotic purposes, mentioning its use in treating delirium, hyperkinesia, and chronic pain. The 'Hunde und Katzen' section states that Haloperidol is used as a sedative and antiemetic in dogs and cats. The 'Grosstiere' section notes that butyrophenone derivatives are rarely used in large animals. The 'Papageien' section describes Haloperidol as a sedative and antiemetic used in birds, specifically for feather picking and self-mutilation. The footer contains copyright information for the Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz.

Abbildung 30 Eintrag der Seite "Haloperidol" – Indikationen

Durch Anwählen der Rubrik "Dosierung" kann die empfohlene Dosierung unter dem Datenfeld „Papageien und Sittiche“ – Haloperidol - oral“ eingesehen werden.

Pharmakologie	Papageien und Sittiche - Haloperidol	
Pharmakokinetik	intramuskulär	Federpicken / Automutilation - 1 - 2,5 mg/kg alle 2 bis 3 Wochen. Es sollte mit der niedrigsten Dosierung begonnen werden (Allen 2005) - 1 - 2 mg/kg alle 3 Wochen; bei Kakadus, Graupapageien und Monchsittichen sollte die niedrigste Dosierung angewendet werden (Seksel 2008). - 1 - 2 mg/kg alle 2 bis 3 Wochen (Crowell-Davis 2006b ; Doneley 2011 ; Hawkins 2013a)
Indikationen		
Dosierungen		
Kontraindikationen		Federpicken / Automutilation
Unwünschte Wirk.		- 0,08 - 0,2 mg/kg 1 - 2 × täglich. Es sollte mit der niedrigsten Dosierung begonnen werden (Allen 2005). - 0,2 - 0,4 mg/kg 2 × täglich; beginne mit der niedrigsten Dosierung. Dosiserhöhung in 0,02 mg/kg Schritten alle 2 Tage nach Wirkung (Seksel 2008). - 0,15 mg/kg 1 × täglich (Mayer 2013) - 0,1 mg/kg 1 × täglich, Dosissteigerung nach Wirksamkeit (Pees 2004) - 0,1 - 0,4 mg/kg 1 - 2 × täglich (Doneley 2011) - 0,2 - 0,4 mg/kg 2 × täglich; mit der niedrigsten Dosierung beginnen und die Dosis in Schritten von 0,02 mg/kg alle 2 Tage nach Wirkung erhöhen (Crowell-Davis 2006b) - 0,1 - 0,4 mg/kg 1 × täglich. Die Dosis kann in Erhöhungsschritten von 0,01 mg/kg angehoben werden, wenn das Tier in 5 - 7 Tagen nicht auf die Therapie anspricht und keine Nebenwirkungen auftreten (Sobti 1990). - 0,2 - 0,9 mg/kg 1 × täglich (Hawkins 2013a) - 6 mg/l Trinkwasser (Pees 2004)
Toxizität		
Interaktionen		
Rückstandsbeurteilung		
Präparate		
	oral	Ara - 0,1 mg/kg 1 - 2 × täglich, zusammen mit Lorazepam (Sobti 1990) Graupapagei - 6,4 mg/l Trinkwasser × 7 Mt (Sobti 1990) Vögel mit über 1 kg Körpergewicht - 0,1 - 0,15 mg/kg 1 - 2 × täglich (Sobti 1990) Vögel mit unter 1 kg Körpergewicht - 0,2 mg/kg 2 × täglich (Sobti 1990)

9 Diskussion

9.1 CliniPharm/CliniTox

Das Projekt CliniPharm/CliniTox ist ein computergestütztes Informations- und Beratungssystem zur Pharmakotherapie und Toxikologie in der veterinärmedizinischen Praxis. Mit dieser Dissertation wurde die Datenbank um das Teilgebiet der antikonvulsiv wirkenden Substanzen und um ein noch fehlendes Psychopharmakon erweitert (Zinsli 2001; Keller 2002; Jud 2005).

9.2 Zielpublikum

Die Informationen in CliniPharm/CliniTox ermöglichen der praktizierenden Tierärztin, dem praktizierenden Tierarzt einen raschen Zugriff auf fundierte pharmakologische und toxikologische Daten. Ausserdem wird die Datenbank von interessierten Tierbesitzerinnen und Tierbesitzer, welche Informationen zur Behandlung ihres Tieres einsehen wollen benutzt. Über die Adresse <http://www.vetpharm.uzh.ch> beziehungsweise www.clinipharm.ch können die Informationen jederzeit und ortsungebunden abgerufen werden (Zinsli 2001; Keller 2002; Jud 2005).

9.3 Vorteile von CliniPharm/CliniTox

Diese Datenbank bietet gegenüber den konventionellen Informationssystemen folgende Vorteile:

- Die aufgeführten Informationen können über das Internet jederzeit und ortsunabhängig von allen interessierten Personen abgerufen werden.
- Die Datenbank wird laufend erweitert und bestehende Einträge werden aktualisiert.
- Die computergestützte Suche gestaltet sich einfacher und schneller als das Nachschlagen in verschiedenen Fachbüchern und Fachzeitschriften.
- Eine übersichtliche und einfache Bedienung erlaubt es dem Anwender schnell die gewünschten Informationen aufzufinden.
- Es kann die Funktion "Multiparametrische Suche" verwendet werden. Dabei existieren die Suchkriterien Tierart, therapeutische Gruppe, Wirkstoffklasse, Alter und Geschlecht. Diese Suchfunktion ermöglicht eine praxisnahe Anwendung und ein schnelles Auffinden der gesuchten Informationen.
- Verschiedene, in die Datenbank eingefügte Links ermöglichen den Zugriff zu weiterführenden Informationen (Zinsli 2001; Keller 2002; Jud 2005).

10 Glossar

Browser:	Software, welche HTML-Seiten lesen und darstellen kann. Bekannte Web-Browser sind Netscape Navigator und Microsoft Internet Explorer.
Datenbank:	Sammlung strukturierter Daten
Formatierungs-Tags:	Befehlssequenzen innerhalb eines Textes, die bei dessen Ausgabe eine Formatierung erzeugen.
Homepage:	Start- oder Hauptseite eines Informationsanbieters auf dem Internet.
HTML:	<i>Hyper Text Markup Language</i> : Seitenbeschreibungssprache für Dokumente auf dem Internet, die mit einem Browser darstellbar sind.
HTML-Dokument:	Dokument im HTML-Format
Internet:	Das Internet (von englisch internetwork, zusammengesetzt aus dem Präfix inter und network ‚Netzwerk‘ oder kurz net ‚Netz‘), auch das Netz, ist ein weltweiter Verbund von Rechnernetzwerken, den Autonomen Systemen.
LINK:	Ein Link ist ein markierter Verbindungspunkt in einem HTML-Dokument, nach dessen Anwahl der Anwender Zutritt zu einem weiteren Dokument erhält.
Netzwerk:	Die elektronische Verbindung verschiedener Computer untereinander wird als Netzwerk bezeichnet.
Paradox:	Datenbank, in welche die evaluierten und strukturierten Daten zu einem Wirkstoff als Text eingegeben werden. Den Daten werden Formatierungsbefehle zugefügt. Für die Formatierung enthält die Software ein eigens geschriebenes Programm, das aus dem Text mit den Befehlssequenzen ein HTML-Dokument erzeugt.

WWW: World Wide Web: weltweites hypertextbasiertes Informationsangebot im Internet. Der Benutzer benötigt einen Browser sowie einen Internetanschluss, um auf Dokumente zugreifen zu können.

11 Literaturverzeichnis (Wirkstoffgrundlagen)

Ammer (2010)

Pharmakologie des zentralen Nervensystems (ZNS).

In: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin (HH Frey & W Löscher, eds.)

Enke Verlag, Stuttgart (D), pp 115-166

Boothe DM (2011)

Drugs Acting on the Nervous System.

In: Small Animal Clinical Pharmacology & Therapeutics (DM Boothe, ed.)

Elsevier Saunders, St.Louis, Missouri (USA), 2. Edition : pp 932-993

Boothe DM (2001b)

Anticonvulsant Drugs and Analeptic Agents.

In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics (HR Adams, ed)

Iowa State University Press, Ames (USA), 8. Edition: pp 360-382

Brown SA (1988b)

Anticonvulsant therapy in small animals.

Vet Clin North Am Small Anim Pract 18(6): 1197-1216

Cizinauskas (2005)

Krankheiten des Nervensystems.

In: Krankheiten der Katze (MC Horzinek, V Schmidt & H Lutz, eds.)

Enke Verlag Stuttgart (D), 4. Edition : pp 446-479

Demuth DC (2003)

Tierarzneimittelkompendium der Schweiz 2003/2004.

Gesellschaft Schweizerischer Tierärzte, Bern (CH), 666 pp

Dewey CW (2004a)

Alternative anticonvulsant drugs for dogs with seizures disorders.

Vet Med 20(9): 786-793

Dewey CW (2006)

Anticonvulsant Therapy in Dogs and Cats.

Vet Clin North Am Small Anim Pract 36(5): 1107-1127

Dowling PM (1999a)

Update on therapy of canine epilepsy.
Can Vet J 40(8): 595-598

Ebert U (2002)

Pharmakologie des zentralen Nervensystems (ZNS).
In: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin (HH Frey & W. Löscher, eds)
Enke Verlag, Stuttgart, pp 87-138

Frey HH & Löscher W (1985b)

Pharmacokinetics of antiepileptic drugs in the dog: a review.
J Vet Pharmacol Ther 8(3): 219-233

Frey HH (1986)

Use of anticonvulsants in small animals.
Vet Rec 118(17): 484-486

Jud (2005)

Sedativa und Antidepressiva in der Veterinärmedizin: eine klinisch-pharmakologische Evaluation mit Integration der Ergebnisse im Arzneimittelinformationssystem Clinipharm
Vet Med Diss, Zürich (CH) 1:57 pp, 2005

Keller (2002)

Auswertung der gesamten Literatur über veterinärmedizinisch eingesetzte Antiprotozoika und Antimykotika und Aufarbeitung der Ergebnisse in einer relationalen Datenbank für die Pharmakotherapie.
Vet Med Diss, Zürich (CH) 1:51 pp, 2002

Kornberg (2011)

Neurologische Erkrankungen.
In: Praktikum der Hundeklinik (PF Suter, B Kohn & G Schwarz, eds.)
Enke Verlag, Stuttgart (D), pp 923-980

Löscher W (2010a)

Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem.
In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren (W Löscher, FR Ungemach & R Kroker, eds.)
Enke Verlag, Stuttgart (D), 8. Edition: pp 64-133

McNamara JO (2011)

Pharmacology of the Epilepsies.

In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (LL Brunton, Chabner BA & Knollmann BC, eds.)

McGrawHill, New York, 12. Edition: pp 583-607

Parent JM (1988)

Clinical management of canine seizures.

Vet Clin North Am Small Anim Pract 18(4): pp 945-964

Zinsi (2001)

Klinisch-pharmakologische Evaluation der Wirkstoffe gegen Helminthen und Arthropoden und ihre Einbindung in ein computergestütztes Therapie-Entscheidungshilfe-System.

Vet Med Diss, Zürich (CH) 1:44 pp, 2001

Parent JM (1996)

Seizures in cats.

Vet Clin North Am Small Anim Pract 26(4): pp 811-825

Platt SR (2001)

Feline seizure control.

J Am Anim Hosp Assoc 37(6): pp 515-517

Platt SR & Cherubini GB (2010)

Refractory epilepsy in dogs.

Companion Animal 15(2): pp 81-86

Platt SR 2012

Seizures

In: Small Animal Neurological Emergencies (SR Platt, ed.)

Manson Publishing Ltd, London (UK), pp 155-172

Plumb DC (2011)

Veterinary Drug Handbook.

Wiley-Blackwell, Ames (USA), 7.Edition: 1187 pp

Podell M (1996)

Seizures in dogs.

Vet Clin North Am Small Anim Pract 26(4): 779-809

Podell M (1998a)

Antiepileptic drug therapy.

Clin Tech Small Anim Pract 13(3): 185-192

Podell M (2013)

Antiepileptic Drug Therapy and Monitoring

Top Companion Anim Pract 28(2): 59-66

Potschka H (2009)

Aktueller Stand und Trends in der Epilepsitherapie bei Hund und Katze (H Potschka, HA Volk & A Pekcec, eds.)

Tierärztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere 37(3): 211-217

Rang P (2011)

Antiepileptic Drugs.

In: Rang and Dale's Pharmacology (HP Rang, ed.)

Elsevier, Edinburgh (GB), 7. Edition: pp 540-552

Schaefer (2013)

Arzneimittelkompendium der Schweiz 2013.

Documed AG, Basel (CH), 34. Edition: 4492 pp

Seksel K (2002)

Behavior-modifying drugs.

In: Small Animal Clinical Pharmacology (JE Maddison, SW Page & D Church, eds.)

WB Saunders, London (UK), pp 489-514

Smith Bailey K & Dewey CW (2009)

The seizing cat. Diagnostic work out and therapy.

J Feline Med Surg 11(5): 385-394

Thomas WB (2000a)

Idiopathic epilepsy in dogs.

Vet Clin Norgh Am Small Anim Pract 30(1): 183-206

Thomas WB (2003b)

Seizures and Narcolepsy.

In: Canine and Feline Neurology (Dewey CW, ed.)

Iowa State Press, Ames Iowa (USA), pp 193-212

Thomas WB (2010)

Idiopathic epilepsy in dogs and cats.

Vet Clin North Am Small Anim Pract 40(1): 161-179

Vaughan-Scott T & Taylor JH (1999)

Drug Choice and therapeutic drug monitoring in the management of canine primary epilepsy.

J S Afr Vet Assoc 70(4): 172-176

Vernaud KM & Le Couteur RA (2008)

Anticonvulsant Drugs.

In: Small Animal Clinical Pharmacology (JE Maddison, SW Page & D Church, eds)

WB Saunders, Edinburgh (UK), 2.Edition: pp 367-379

Dankesadressen

Ich möchte all jenen Personen danken, die am Gelingen meiner Doktorarbeit beteiligt waren. Insbesondere möchte ich meinen Dank an die folgenden Personen richten:

Herrn Prof. Dr. F. R. Althaus für das Überlassen des Themas, die Durchsicht des Manuskriptes und die Übernahme des Referates.

Herrn PD Dr. F. Steffen für die Durchsicht des Manuskriptes und die Übernahme des Korreferates.

Herrn Dr. D. Ch. Demuth für die kompetente Betreuung meiner Arbeit.

Herrn Dr. C. M. Müntener für die stets fachlich kompetente Hilfe bei meiner Arbeit.

Ganz besonders danken möchte ich meiner Familie und Thomas, die mich auf meinem Weg unterstützt haben.

12 Lebenslauf

Vorname, Name	Ruth Peter
Geburtsdatum	28. Juni 1973
Geburtsort	Winterthur ZH
Nationalität	CH
Heimatort	8907 Wettswil am Albis ZH

Schulbildung / Berufliche Laufbahn

1980 – 2006	Schulen, Ausbildungen und berufliche Tätigkeiten
August 2002	Eidgenössische Maturitätsprüfung Typus D in Bern, CH
Okt. 2006 – März 2012	Studium der Veterinärmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, D
23. März 2012	Tierärztliche Prüfung an der Ludwig-Maximilians-Universität München, D
Juli 2012	Approbation als Tierärztin
Juli/August 2012	Assistentztierärztin bei Dr. med. vet. Nico Kipfer, Kleintierchirurgie, div. Kleintierpraxen, CH
Sept. 2012 – Sept. 2014	Tierärztin in der Kleintierpraxis Buchholz, Glarus, CH
Jan. 2013 – Sept. 2014	Anfertigung der Dissertation unter der Leitung von Dr. D. Demuth am Institut für Veterinärpharmakologie- und toxikologie der Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich, CH
Seit Okt. 2014	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Veterinärpharmakologie- und toxikologie der Universität Zürich, CH

